



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Propuesta de manual de buenas prácticas de manufactura aplicable a dispositivos médicos implantables hechos a medida fabricados por impresión 3D

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Oscar Alexis BALLENA SANTOS

ASESORES

Alfredo Alonzo CASTILLO CALLE

Christian Max CAYLLAHUA ARANA

Lima, Perú

2017



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Ballena O. Propuesta de manual de buenas prácticas de manufactura aplicable a dispositivos médicos implantables hechos a medida fabricados por impresión 3D [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2017.

828



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
 Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Revisado por:

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

**"PROPUESTA DE MANUAL DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA
 APLICABLE A DISPOSITIVOS MÉDICOS IMPLANTABLES HECHOS A MEDIDA
 FABRICADOS POR IMPRESIÓN 3D"**

Que presenta el Bachiller en Farmacia y Bioquímica:

OSCAR ALEXIS BALLENA SANTOS

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:

SOBRESALIENTE (14)

en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico(a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 27 de junio de 2017.

Dr. José Roger Juárez Eyzaguirre
 Presidente

Q.F. Armando José Rivero Laverde
 Miembro

Q.F. Denis Alan García Mayta
 Miembro

Dr. Roberto Jhalver Vega Paulino
 Miembro

"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"

DEDICATORIA

Quiero dedicar este trabajo en primer lugar a mis padres y hermanos: Hilda, Oscar, Renzo y Mauricio, quienes son mi motor e inspiración en todas las cosas que realizo, a ellos les debo todos los logros que he obtenido.

Asimismo, lo dedico a aquellas personas que forman parte de mi día a día y que de una forma u otra significaron un empuje para seguir adelante y no desistir: Karen C., Jessica C. y Katherine N.

Finalmente, quiero agradecer a mi Asesor y a mi Co-asesor por todo el soporte que me brindaron de forma oportuna, también a los miembros del jurado y al Sub-Comité de Dispositivos Médicos del Colegio Químico Farmacéutico Departamental de Lima por toda la enseñanza y por formar en mí el enfoque necesario para afrontar futuros proyectos académicos.

INDICE

INDICE	i
RESUMEN	ii
SUMMARY	iii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1 GENERALIDADES	3
2.2 ESTÁNDARES INTERNACIONALES APLICABLES	8
2.3 ESTADO DEL ARTE EN LA REGULACIÓN DE LA FABRICACIÓN Y DISEÑO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS IMPLANTABLES HECHOS A MEDIDA POR IMPRESIÓN 3D	11
2.3.1 Avance regulatorio mundial en el periodo 2014-2016	12
2.3.2 Aportes de Investigadores	26
2.3.3 Aportes de la industria	30
III. METODOLOGÍA	34
IV. RESULTADOS	35
V. DISCUSIÓN	66
VI. CONCLUSIONES	68
VII. RECOMENDACIONES	69
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
IX. ANEXOS	72

RESUMEN

El presente trabajo busca abordar una nueva tendencia en la industria de los dispositivos médicos la cual está en gran expansión actualmente debido a sus múltiples aplicaciones y ventajas pero sin alguna normativa peruana que pueda cubrir apropiadamente los aspectos críticos propios de esta tecnología. Esta propuesta de manual de buenas prácticas de manufactura tiene por finalidad proporcionar requisitos para su implementación en el sistema de aseguramiento de calidad de laboratorios y centros médicos. Estos requisitos fueron generados a partir de consideraciones técnicas que surgen en las etapas de diseño y fabricación por impresión 3D de dispositivos médicos implantables hechos a medida, los cuales son los más críticos en materia de riesgo.

Palabras clave: Dispositivo médico implantable hecho a medida, impresión 3D, buenas prácticas de manufactura.

SUMMARY

This work seeks to address a new trend in the medical device industry which is currently in expanding due to its multiple applications and advantages but without any Peruvian regulation which can adequately cover the critical aspects of this technology. This proposal of good manufacturing practice manual aims to provide requirements for its implementation in the quality assurance system of laboratories and healthcare providers. These requirements were generated from technical considerations that arise in the design and manufacturing stages by 3D printing of Implantable custom-made medical devices, which are the most critical in risk matter.

Keywords: Implantable custom-made medical devices, 3D printing, good manufacturing practice.

I. INTRODUCCIÓN

La impresión 3D, conocida también como fabricación aditiva, se hizo presente en el mercado desde el año 1980 cuando se creó la primera impresora de tecnología SLA (aparato de estereolitografía). Desde entonces, según Colleen Davies (2015), su crecimiento en el mercado de diversos campos: Automotriz, aeronáutico, militar, dental y médico ha ido en un aumento considerable. En el campo dental y médico, se han producido una variedad de dispositivos, desde los que tienen bajo riesgo en la salud como zapatos ortopédicos, riesgo medio y moderado como artículos sexuales e instrumentales quirúrgicos, hasta los que tienen alto riesgo como los implantes, y cuya participación en el mercado mundial, según reporte de proyección de MarketsandMarkets (2015), tiende a un aumento en tasa anual del 25,3% en el periodo 2015 – 2020, para llegar a USD 2,13 mil millones.

Las agencias internacionales de regulación sanitaria como la FDA (Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) y la PMDA (Agencia Japonesa de Farmacéuticos y Dispositivos médicos de Japón) han actualizado sus regulaciones para cubrir este tipo de tecnología ya que sus anteriores definiciones y requerimientos no cubrían apropiadamente a los implicados en este tipo fabricación, sus consideraciones técnicas y sus dispositivos médicos como productos finales.

En el Perú, según informe del Centro Nacional de Planeamiento Estratégico (CEPLAN), se considera a la impresión 3D como una oportunidad de desarrollar innovaciones e involucrarnos en esta nueva ola de cambios tecnológicos, los cuales servirán para resolver problemas de salud que por ahora no presentan solución.

La Autoridad Nacional de Salud (ANS, actualmente el Ministerio de Salud - MINSA), a través de la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos médicos y Productos Sanitarios (ANM, actualmente la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - DIGEMID) es la encargada de garantizar la apropiada fabricación de los dispositivos médicos por laboratorios nacionales mediante las facultades que se le otorgan en la ley 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos médicos y Productos Sanitarios y su Reglamento aprobado por Decreto Supremo N° 014-2011/SA, Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos. Por ende, es su responsabilidad desarrollar y emitir políticas para la correcta regulación del diseño, fabricación, comercialización y vigilancia de los dispositivos médicos, cuya tecnología es constantemente cambiante y, por lo tanto, demanda que la regulación se adapte y actualice a la velocidad de la innovación. Este es el caso de la impresión 3D de dispositivos médicos implantables, por lo tanto surge la pregunta: ¿Cómo se puede regular la fabricación de dispositivos médicos implantables hechos a

medidas por impresión 3D en el Perú? Por tal motivo, para el presente trabajo, se plantea los siguientes objetivos:

GENERAL

Proponer un manual de Buenas Prácticas de Manufactura que proporcione los controles necesarios en la fabricación por impresión 3D de dispositivos médicos implantables hechos a medida.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Proponer los requerimientos respecto al proceso de diseño y al software utilizados para la fabricación de dispositivos médicos implantables hechos a medida que son fabricados por impresión 3D
- Proponer los requerimientos respecto a los materiales a ser utilizados en la fabricación por impresión 3D de dispositivos médicos implantables hechos a medida.
- Proponer los requerimientos respecto los equipos de impresión a ser utilizados en la fabricación por impresión 3D de dispositivos médicos implantables hechos a medida.
- Proponer los requerimientos respecto a las instalaciones y al personal involucrado en la fabricación de dispositivos médicos implantables hechos a medida por impresión 3D.
- Proponer los requerimientos respecto a los procesos de producción y post producción utilizados en la fabricación de dispositivos médicos implantables hechos a medida por impresión 3D

II. MARCO TEÓRICO

2.1 GENERALIDADES

Impresión 3D es un método de fabricación por el cual un producto cuyo diseño es derivado de un diseño asistido por ordenador (CAD¹ por sus siglas en inglés), se construye por fusión o deposición de materiales capa por capa en una impresora 3D. La impresión en 3D se ha utilizado en el diseño industrial desde la década de 1980; sin embargo, se ha adaptado al uso médico en la última década ⁽¹⁾.

Las imágenes clínicas de las tomografías computarizadas (TC por sus siglas en inglés) o de resonancia magnética (MR, por sus siglas en inglés) pueden ser convertidas a un archivo CAD usando una variedad de programas de software 3D, este archivo CAD contiene el modelo 3D y este debe ser de un formato compatible con la impresora 3D; el formato STL es el más frecuente para los archivos CAD. Luego de esto, el software de la impresora 3D cortará el modelo 3D en segmentos para la fabricación capa por capa ⁽¹⁾. La figura 1 esquematiza resumidamente la preparación del diseño del dispositivo médico implantable a partir de imágenes médicas.

Figura 1 Secuencia desde los archivos DICOM con las imágenes clínicas hasta la fabricación por impresión 3D, según Michael P. Chae (2015)



¹ CAD: Computer-Aided Design. Uso de computadoras para el diseño de objetos reales o virtuales.

En contraste con los procesos de fabricación convencionales como el moldeo por inyección, la impresión 3D ha introducido una era de libertad en el diseño y ha permitido la rápida producción de objetos personalizados con geometrías complejas. Una de las principales ventajas de la impresión 3D es la capacidad de traducir directamente un concepto en un producto final de una manera conveniente y rentable. Elimina las etapas intermedias típicas involucradas en un desarrollo de producto, tales como las líneas de montaje, el suministro y el almacenamiento de piezas, y los subsiguientes ahorros por el uso de menos materiales y mano de obra, lo que conlleva a una reducción general de los costes de producción ⁽²⁾. En la tabla 1 se menciona las comparaciones más resaltantes entre la fabricación por impresión 3D y la tradicional.

Sustractiva (Tradicional)	Aditiva (Impresión 3D)
Remueve material <ul style="list-style-type: none"> • Corte • Secado • Torneado • Molienda 	Adiciona Materiales <ul style="list-style-type: none"> • Construye capa por capa • Solo pone material donde sea necesario • Usa materiales adicionales de soporte
Usa modelos estáticos <ul style="list-style-type: none"> • Moldeo • Forjado • Inyección • Alto rendimiento 	Cambios rápidos <ul style="list-style-type: none"> • No moldes • No estampados • Modelos digitales • Lotes pequeños
Diseñado una vez <ul style="list-style-type: none"> • Fabricación y rutas regulatorias establecidas 	Adaptados al paciente <ul style="list-style-type: none"> • Procesos diseñados y límites son evaluados

Tabla 1 Tabla comparativa entre fabricación sustractiva y aditiva ⁽²⁾

Tipos de Impresión 3D ⁽¹⁾

Todas las técnicas de impresión 3D ofrecen ventajas y desventajas. El tipo de impresora 3D elegida para una aplicación médica a menudo depende de los materiales a ser utilizados, las propiedades deseadas del dispositivo médico elegido y cómo se unen las capas en el producto acabado. Un breve resumen de los tipos de tecnología se puede apreciar en la tabla 2.

Tecnologías de Impresión 3D	Ventajas	Desventajas
SLA	<ul style="list-style-type: none"> - Alta resolución - Aumento de la eficiencia con el aumento de tamaño de impresión - Fabricación detallada de las estructuras internas 	<ul style="list-style-type: none"> - > 1 día de tiempo de impresión requerida - Requerirá una gran manipulación post-producción - Alto costo relacionado con los materiales, la impresora y el mantenimiento - Requiere estructuras de soporte
MJM	<ul style="list-style-type: none"> - Alta resolución - Manipulación post-producción mínima - Impresión con materiales múltiples 	<ul style="list-style-type: none"> - Alto costo en relación con el material y la impresora - Mayor pobreza en acabado superficial comparado al SLA.
SLS	<ul style="list-style-type: none"> - No requieren estructuras de apoyo - Acabado de superficie lisa - Imprime estructuras delicadas - Imprime en el metal 	<ul style="list-style-type: none"> - Requiere manipulación post-producción - Alto costo relacionado con los materiales, la impresora y el mantenimiento - Requiere manipulación experta de la impresora
FDM	<ul style="list-style-type: none"> - Bajo costo - Mantenimiento mínimo - La alta disponibilidad de las impresoras 	<ul style="list-style-type: none"> - Requiere extracción manual post-producción de las estructuras de soporte - Acabado superficial pobre - Mono-color y mono-material con la tecnología actual

Tabla 2 Resumen de las tecnologías de impresión 3D más comúnmente usados de aplicación técnica, según Michael P. Chae (2015).

Ventajas de la Impresión 3D ⁽³⁾

a. Personalización

La mayor ventaja que ofrecen las impresoras 3D en aplicaciones médicas es la libertad para producir dispositivos médicos a medida del paciente. Por ejemplo, el uso de la impresión en 3D para personalizar las prótesis e implantes puede proporcionar un gran valor para los pacientes y los médicos. Además, la impresión 3D puede producir dispositivos según la demanda y para su uso en salas de operaciones. Implantes hechos a medida, accesorios y herramientas quirúrgicas pueden tener un impacto positivo en términos del tiempo necesario para la cirugía, el tiempo de recuperación del paciente y el éxito de la cirugía o implante. También se prevé que las tecnologías de impresión 3D con el tiempo permitirán nuevas formas de dosificación de drogas y perfiles de liberación para ser personalizadas para cada paciente.

b. Aumento en la eficiencia de costes

Capacidad de producir artículos de forma barata. Los métodos tradicionales de fabricación siguen siendo menos costosos por la producción a gran escala; sin embargo, el costo de la impresión 3D se está convirtiendo cada vez más competitivo para las empresas con pequeñas series de producción. Esto es especialmente beneficioso en caso de los implantes o prótesis estándar de pequeño tamaño, tales como los utilizados para trastornos de la columna, dentales y craneofaciales. El costo de impresión 3D de un objeto por encargo es mínimo, esto es especialmente ventajoso para las empresas que tienen bajos volúmenes de producción o que producen piezas o productos que son altamente complejos o requieren modificaciones frecuentes. La impresión 3D también puede reducir los costes de fabricación al reducir el uso de recursos innecesarios y de mano de obra.

c. Productividad mejorada

"Rápido" en impresión 3D significa que un producto se puede hacer dentro de varias horas. Eso hace de la tecnología de impresión 3D mucho más rápido que los métodos tradicionales de fabricación de artículos tales como prótesis e implantes, los cuales requieren de molienda, forja, y un plazo de expedición largo. Además a la velocidad, otras cualidades, como la resolución, la precisión, fiabilidad y repetitividad de tecnologías de impresión 3D han ido mejorando.

d. Democratización

Un conjunto cada vez mayor de materiales está disponible para su uso en la impresión 3D, disminuyendo en su costo. Esto permite que más personas, incluyendo aquellas en los campos de la medicina, utilicen una impresora 3D y su

imaginación para diseñar y producir nuevos productos para uso personal o comercial.

La naturaleza de los archivos de datos para impresión 3D también ofrece una oportunidad sin precedentes para el intercambio entre los investigadores. En lugar de tratar de reproducir los parámetros que se describen en revistas científicas, los investigadores pueden acceder a los archivos STL descargables que están disponibles en las base de datos de código abierto. Al hacerlo, pueden utilizar una impresora 3D para crear una réplica exacta de un modelo o de dispositivos médicos, lo que permite el intercambio de diseños. Con este fin, los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos establecieron el intercambio de diseños de impresión 3D (print.nih.gov 3d) en 2014 para promover el intercambio abierto de los archivos de impresión 3D para los modelos médicos y anatómicos, material de laboratorio personalizado y réplicas de proteínas, virus, y bacterias.

Aplicaciones de la Impresión 3D en los Dispositivos Médicos ⁽³⁾

Implantes y prótesis personalizados

Los implantes y prótesis se pueden producir en casi cualquier geometría imaginable a través de la conversión de los escáneres de rayos X, resonancia magnética o tomografía computarizada en archivos digitales de impresión 3D. De este modo, la impresión 3D se ha utilizado con éxito en el sector de la salud para hacer prótesis e implantes quirúrgicos estándar², complejos y a medida, a veces dentro de las 24 horas. Este enfoque ha sido utilizado para fabricar implantes dentales, espinales, y de cadera.

La capacidad para producir rápidamente implantes y prótesis personalizadas resuelve un problema claro y persistente en ortopedia, donde los implantes estándar a menudo no son suficientes para algunos pacientes, particularmente en los casos complejos. Anteriormente los cirujanos tenían que realizar cirugías de injerto óseo o usar escalpelos y taladros para modificar los implantes estándar por medio de afeitado de piezas de metal y plástico a formas y tamaños deseados. Esto también es aplicable en neurocirugía, por ejemplo con cráneos que tienen formas irregulares, por lo que es difícil de estandarizar un implante craneal. En las víctimas con lesión en la cabeza, donde se elimina hueso para que la bóveda del cerebro se hinche, la placa craneal que luego se monta debe ser perfecta. Aunque algunas placas se muelen, cada vez más son creados usando impresoras 3D, lo que hace mucho más fácil la personalización de la forma y el diseño. El equipo de investigación del Instituto de Investigación BIOMED, en Bélgica, implantó con éxito la primera prótesis mandibular

² Dispositivo médico estándar hace referencia a los dispositivos que son fabricados en línea o en serie en lotes de varias unidades con tamaños pre-establecidos y que posteriormente pueden ser adaptados a las necesidades de un cliente en particular, ejemplo pueden ser los audífonos, lentes, prótesis, etc.

de titanio impreso en 3D. El implante se fabricó mediante el uso de un láser para fundir sucesivamente capas delgadas de polvos de titanio. En 2013 Oxford Performance Materials recibió aprobación de la FDA para un implante de cráneo de polieterecetona impresa en 3D (PEKK), que fue luego implantado con éxito ese año. Una oreja protética impresa en 3D que es anatómicamente capaz de detectar frecuencias electromagnéticas fue fabricada utilizando nanopartículas de silicio, condrocitos, y plata. Hay una tendencia cada vez mayor hacia la fabricación de implantes por impresión 3D en una variedad de metales y polímeros. La impresión 3D ya ha tenido un efecto transformador en la fabricación de audífonos. Hoy en día, el 99% de los audífonos ajustables son por encargo y el canal auditivo de cada persona tiene una forma diferente. El uso de la impresión 3D permite a los dispositivos tener una medida personalizada de manera eficiente y rentable. La introducción en el mercado de audífonos personalizados por impresión 3D se vio facilitada por el hecho de que los dispositivos médicos clase I para uso externo están sujetos a menos restricciones regulatorias.

2.2 ESTÁNDARES INTERNACIONALES APLICABLES

Estándar ISO 13485 sobre Dispositivos Médicos - Sistemas de Gestión de Calidad – Requerimientos para propósitos regulatorios ⁽⁴⁾

El estándar internacional ISO 13485 especifica requerimientos para un sistema de gestión de la calidad, la organización necesita demostrar su capacidad para proveer dispositivos médicos y servicios relacionados que cumplen consistentemente los requerimientos del cliente y requerimientos regulatorios aplicables a los dispositivos médicos.

El objetivo de la organización será establecer, documentar, implementar y mantener un sistema de gestión de la calidad y además mantener su efectividad en concordancia con los requerimientos especificados en este estándar

Este estándar establece los siguientes requerimientos:

- a) Requerimientos generales: identificar procesos para el Sistema de gestión de la calidad (en adelante QMS, por sus siglas en ingles), determinar secuencia e interacción de estos procesos, determinar criterios y métodos para asegurar que las operaciones y los controles de los procesos son efectivos, asegurar la disponibilidad de recursos para la operación y monitorización, monitorización, medición y análisis de los procesos y la implementación de acciones necesarias para alcanzar resultados planeados.
- b) Requerimientos de documentación: declaraciones documentadas de una política de calidad y objetivos de calidad, manual de calidad, procedimientos documentados, documentos para asegurar planeamiento, records requeridos

por este estándar y alguna otra documentación especificada por la regulación nacional o regional. Para cada tipo o modelo de dispositivo médico, la organización debe establecer y mantener un archivo conteniendo documentos definiendo especificaciones del producto y requerimientos del QMS.

- c) Responsabilidad de la Dirección: revisiones por la dirección (resultados de auditorías, retroalimentación del cliente, acciones preventivas y correctivas, recomendaciones y mejoras, revisión de nuevas regulaciones)
- d) Gestión de recursos: provisión de recursos, recursos humanos, infraestructura, ambiente de trabajo
- e) Realización del producto:
 - (1) Planeación de la realización del producto: la organización debe determinar los objetivos de calidad y requerimientos para el producto, la necesidad de establecer procesos, documentos y proveer recursos específicos al producto, verificación, validación, monitorización, inspección y actividades de examen específicos requeridos para el producto, records para proveer evidencia del proceso de realización del producto, requerimientos para la gestión de riesgos
 - (2) Procesos relacionados al cliente: determinación y revisión de requerimientos relacionados al producto (regulatorios, según el uso previsto y por el cliente).
 - (3) Diseño y desarrollo: resultados de la gestión de riesgos y cumplimiento de estándares internacionales de seguridad, planeamiento, entradas, salidas, revisión, verificación, validación y cambios de control del diseño y desarrollo.
 - (4) Compras: proceso de compras, información de compras y verificación de productos comprados
 - (5) Producción y provisión de recursos: control y validación del proceso de producción y provisión de servicios, identificación y trazabilidad, propiedad del cliente y preservación del producto
 - (6) Control de equipamiento de monitorización y medición.
- f) Medición, análisis y mejora: planeación e implementación de monitorización, medición, análisis y mejora de procesos para demostrar conformidad del producto, asegurar conformidad del QMS y mantener efectividad del QMS
 - (1) Monitorización y medición: retroalimentación, auditoría interna, monitorización y medición de procesos y monitorización y medición del producto
 - (2) Control de productos no conformes: identificación de productos no conformes y toma de decisiones respecto a estos.
 - (3) Análisis de datos: proveer información relacionada a retroalimentación, conformidad con requerimientos del producto, caracteres y tendencias de procesos y productos y proveedores
 - (4) Mejora: acciones correctivas y acciones preventivas

Este estándar de calidad ha mostrado muchos beneficios a favor de la industria y también a favor de la salud pública. Los controles de diseño, fabricación y post-comercialización que exige este estándar han permitido a los pacientes disponer de dispositivos médicos cada vez más seguros y eficaces. Los problemas de seguridad por el uso de dispositivos médicos bajaron considerablemente tras la exigencia de su implementación en el mercado europeo ^{(5) (6)}.

Debido a que es una norma armonizada, su implementación dentro de la Unión Europea y en Estados Unidos es aceptada por sus Autoridades Sanitarias como un estándar en el diseño y fabricación para la obtención de dispositivos médicos eficaces y seguros para su disponibilidad en el mercado ⁽⁷⁾.

Guía de Control del Diseño para Dispositivos Médicos – Global Task Harmonization Force (GHTF) ⁽⁸⁾

Según la guía “Documento guía para el control del diseño de los dispositivos médicos” de la GHTF (Global Task Harmonization Force, por sus siglas en inglés), la validación del diseño es la suma acumulada de todos los esfuerzos para asegurar que el diseño cumplirá con las necesidades del usuario y el uso previsto, teniendo en cuenta las variaciones esperadas de los componentes, materiales, procesos de fabricación y el entorno de uso del dispositivo. La figura 2 esquematiza las etapas del proceso del diseño y los controles aplicables.

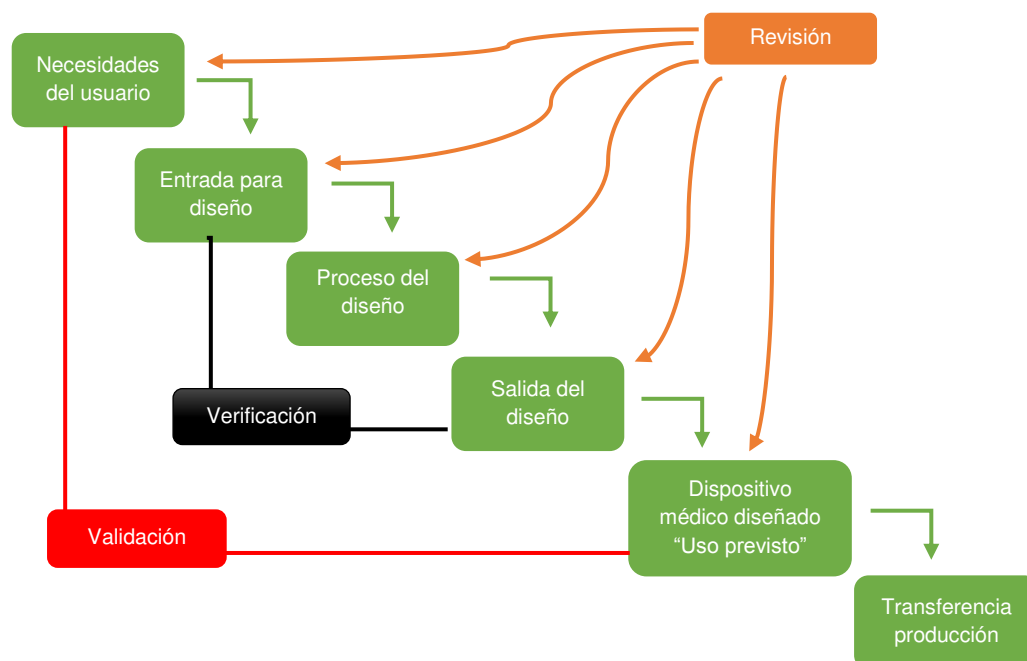


Figura 2 Controles del diseño de un dispositivo médico, parte del Sistema de Gestión de Calidad, según Health Canadá

Las actividades de verificación se llevan a cabo en todas las etapas y niveles de diseño del dispositivo. La base de la verificación es un triple enfoque que incluya ensayos, inspecciones y análisis. Cualquier enfoque que establezca la conformidad con el requisito de entrada para el diseño es un medio aceptable de verificación del diseño con respecto a ese requisito. En muchos casos, son posibles una variedad de enfoques.

Los diseños complejos requieren más y diferentes tipos de actividades de verificación. La naturaleza de las actividades de verificación varía según el tipo de producción de diseño. La intención de este documento de orientación no es sugerir o recomendar técnicas de verificación que deben ser realizadas por los fabricantes de dispositivos, por el contrario, el fabricante debe seleccionar y aplicar técnicas de verificación apropiadas basadas en las prácticas generalmente aceptadas para las tecnologías utilizadas en sus productos. Muchas de estas prácticas son una parte integral del proceso de desarrollo, y se llevan a cabo de forma rutinaria por los desarrolladores. El objetivo de los controles de diseño es garantizar una supervisión adecuada al hacer explícita las actividades de verificación y medición de la minuciosidad de su ejecución

Respecto a los métodos de validación, muchos dispositivos médicos no requieren ensayos clínicos. Sin embargo, todos los dispositivos requieren una evaluación clínica y deben ser probados en el entorno de uso real o simulado como parte de la validación. Estas pruebas deben incluir dispositivos que se fabrican con los mismos métodos y procedimientos previstos para ser utilizados para la producción en curso.

En la práctica, los controles de diseño han proporcionado a los gerentes y diseñadores una mejor visualización del diseño del proceso. Con la mejora de la visualización, los gerentes tienen la facultad de dirigir de manera más eficaz el proceso de diseño con el fin de reconocer los problemas tempranamente, hacer correcciones y ajustar las asignaciones de recursos. Los diseñadores se benefician tanto por una mayor comprensión del grado de conformidad del diseño a las necesidades del usuario y del paciente, y por la mejora de las comunicaciones y la coordinación entre todos los participantes en el proceso.

2.3 ESTADO DEL ARTE EN LA REGULACIÓN DE LA FABRICACIÓN Y DISEÑO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS IMPLANTABLES HECHOS A MEDIDA POR IMPRESIÓN 3D

En este apartado se realizará un análisis del estado del arte respecto al avance regulatorio internacional aplicado a esta tecnología, el aporte de las principales empresas dentro de la industria, el aporte de los usuarios y de la academia, cubriendo las consideraciones técnicas para el diseño y fabricación de estos dispositivos dentro del sistema de gestión de calidad.

Se debe tomar en cuenta que, debido a que la aplicación de la impresión 3D en el campo médico es un tema que tiene pocos años a nivel internacional, pocos países tienen implementado en su regulación requerimientos acordes al riesgo que implica la utilización de esta tecnología, por lo que se analizará también las opiniones de los principales investigadores y las lecciones aprendidas a partir de la experiencia de las principales compañías de impresión 3D en el mundo. La compilación y análisis de este material bibliográfico da como resultado el presente trabajo.

2.3.1 Avance regulatorio mundial en el periodo 2014-2016

Se toma como regulaciones referentes a la japonesa y a la estadounidense, cuyos agentes son la PMDA y la FDA respectivamente.

Administración de Alimentos y Drogas (FDA)

La FDA es la agencia reguladora que hizo el mayor esfuerzo en implementar mecanismos para la comprensión y actualización de su normativa acorde a esta nueva tecnología. Esto se ve plasmado en la creación de un equipo para la evaluación de solicitudes de pre comercialización de dispositivos médicos fabricados por impresión 3D; en la implementación de máquinas de impresión en su laboratorio de mecánica de sólidos y en su laboratorio de desarrollo funcional y uso del dispositivo; en la organización del taller técnico de fabricación aditiva de dispositivos médicos llevada a cabo el 8 y 9 de octubre del 2014 donde asistieron los principales involucrados de la industria ^{(9) (10)}.

Cabe resaltar que la FDA, hasta octubre del 2015, ya había aprobado 85 solicitudes de comercialización de dispositivos fabricados por impresión 3D por medio de la ruta del 510 (k). Entre los productos que aprobó se encuentran guías de corte, implantes de cadera, implantes craneales, prótesis dentales, implantes de rodilla, entre otros relacionados ⁽¹¹⁾.

Todo el conocimiento recolectado fue materializado en la guía publicada el 13 de mayo de 2016 por la FDA, titulada como “*Technical Considerations for Additive Manufactured Devices*” (Consideraciones técnicas para dispositivos fabricados aditivamente) ⁽¹²⁾. La tabla 3 resume el contenido de este documento y los requerimientos para cada etapa.

Tabla 3 Resumen de Requerimientos al sistema de calidad para fabricantes de dispositivos médicos por impresión 3D

Etapa	Punto crítico	Requerimiento a implementar en sistema de calidad
A. Diseño	A.1 Diseño de dispositivo con tamaño estándar	Se recomienda que compare el tamaño de la característica mínima posible de su técnica de impresión 3D, además de las tolerancias de fabricación de la máquina, a los tamaños de las características deseadas de su dispositivo acabado final. Esto es para garantizar que las especificaciones dimensionales deseadas pueden lograrse de forma fiable utilizando la tecnología de impresión 3D elegida. Las especificaciones dimensionales para el dispositivo final o componente, así como las tolerancias de fabricación de la máquina, deben ser documentadas.
	A.2 Diseño de dispositivos a medida del paciente:	Es necesario identificar claramente los parámetros de diseño clínicamente relevantes, el rango (min. /Máx.) para estos, y cuáles de éstos parámetros pueden ser modificados por adaptación al paciente.
	- Efecto de la formación de imágenes	La validación del diseño es necesario La vida útil de la etiqueta del dispositivo debe tener en cuenta el potencial para cambios tiempo-dependientes en la anatomía del paciente desde la formación de la imagen clínica hasta antes de que el dispositivo sea utilizado.
	- Interacción con los modelos de diseño	Cualquier software o procedimiento utilizado para realizar modificaciones en el diseño de dispositivos basados en las entradas clínicas deben incluir controles internos que prevengan a los usuarios de exceder las especificaciones del dispositivo preestablecidas y documentadas en el registro maestro del dispositivo
B. Flujo de trabajo del software	B.1 Conversiones del formato de archivo	Se recomienda que se examine todas las etapas de conversión de archivos con escenarios simulados del peor caso para asegurar el desempeño esperado, especialmente para los dispositivos hechos a medida. Los factores que pueden causar errores de conversión inesperados, tales como cambios en el software utilizado, pueden desencadenar la necesidad de revalidación. Cuando sea posible, los archivos de dispositivos finales para la impresión deben ser mantenidos y archivados en robustos y estandarizados formatos que son capaces de

Etapa	Punto crítico	Requerimiento a implementar en sistema de calidad
		almacenar la información de impresión 3D, tales como el formato de archivo de fabricación aditiva (AMF) descrito en el ISO/ASTM 52915. Este formato de archivo debe incluir información de material y la ubicación de objetos en un volumen de construcción y tener una alta fidelidad geométrica (por ejemplo, parches curvos)
	B.2 Diseño de dispositivo digital a dispositivo físico:	-----
	- Colocación de volumen de construcción	La colocación y orientación de los dispositivos o componentes dentro del volumen de construcción es parte integral de la calidad, por ende estos deben ser documentados. La distancia entre estos pueden afectar las propiedades finales del material, el acabado superficial y la facilidad de post-procesamiento
	- Adición de material de soporte	Si el proceso de impresión 3D requiere material de soporte, se recomienda que se analice la geometría y otros caracteres que podrían verse afectadas por añadir soportes. Procesos de limpieza deben garantizar que los residuos se eliminan Información sobre cómo se utilizará material de soporte y como será procesada deben ser incluidos en el Registro Maestro del Dispositivo (RMD), incluyendo documentos tales como diagramas de flujo de trabajo e instrucciones de trabajo.
	- Corte	La elección del grosor de la capa debe ser documentada, y refleja un equilibrio entre los efectos de precisión, calidad y la velocidad de impresión.
	- Trayectoria de construcción	Si se utiliza más de una trayectoria de construcción, cada trayectoria de construcción debe ser documentada. También se recomienda que evalúe si las diferencias en las trayectorias de construcción afectan significativamente el desempeño de cada componente o dispositivo. La densidad del relleno de piezas que no son completamente densas (es decir, no es un sólido) debe ser documentado. Si se utiliza un relleno no sólido, se recomienda identificar si los huecos internos son accesibles o sellados externamente. Si los huecos son sellados,

Etapa	Punto crítico	Requerimiento a implementar en sistema de calidad
		es necesario identificar el fluido o gas que llena los vacíos. El riesgo asociado con la exposición del paciente a los materiales en los huecos debe ser también evaluado.
	- Parámetros de máquina y las condiciones ambientales	Es crítico establecer y mantener procedimientos para controlar adecuadamente las condiciones ambientales dentro del volumen de construcción. Parámetros de la máquina deben estar documentados, y la máquina debe estar calificada para su uso en su lugar de instalación.
C. Controles de materiales	C.1 Material de partida	<p>Importante es documentar la siguiente información respecto a cada material de partida usado, así como cualquier ayuda de procesamiento, aditivos, y entrecruzadores utilizados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Identidad del material por nombre común o químico por su nombre común, nombre químico, nombres comerciales, y el número según Chemical Abstracts Service (CAS), - Proveedor de la materia prima, y - Especificaciones de los materiales entrantes y sus certificados de análisis (COA), con los métodos de ensayo utilizados para los COA. <p>Además, cuando se cambia cualquier especificación de material, el efecto sobre el proceso de construcción y el dispositivo final deben ser bien comprendidos y documentados.</p>
	C.2 Reciclaje de materiales	Se recomienda que se describa el proceso de reciclado de material, el cual puede incluir, pero no se limita a, una descripción de los procesos de reciclado (como el filtrado de material reciclado o la monitorización de cambios en la química, oxígeno, o contenido de agua). También se recomienda documentar la evidencia de que el reciclado de material no afecta adversamente al dispositivo final. Esto puede incluir una evaluación del protocolo de reciclaje mediante la realización de estudios sobre el efecto de reciclado de material en las propiedades finales del dispositivo acabado.
D. Post	Post procesamiento	Identificar efectos potencialmente perjudiciales de post-procesamiento y describir

Etapa	Punto crítico	Requerimiento a implementar en sistema de calidad
procesamiento		<p>mitigaciones implementadas. Por ejemplo, mientras que el recocido elimina el estrés residual para evitar la deformación, puede disminuir la resistencia del dispositivo, lo que podría ser mitigado por un posterior proceso de endurecimiento de la superficie o alterando el diseño para adaptarse a una inferior resistencia de material.</p> <p>Todas las etapas de post-procesamiento deben ser documentadas, incluir una discusión de los efectos de post-procesado en los materiales utilizados y el dispositivo final.</p> <p>Estos espacios difíciles de alcanzar deben ser evaluados por sus efectos sobre el desempeño mecánico (incluyendo la fatiga) del dispositivo o componente.</p>
E. Procesos de validación y actividades de aceptación	E.1 Validación del proceso	<p>La validación de procesos deben llevarse a cabo para asegurar y mantener la calidad de todos los dispositivos y componentes construidos en un ciclo de construcción, entre ciclos de construcción, y entre las máquinas, donde los resultados de un proceso (es decir, las especificaciones de salida) no pueden ser verificados en su totalidad por subsiguiente inspección y ensayo. El software también debe ser validado según su uso previsto de acuerdo a un protocolo establecido. Para procesos validados, los métodos y los datos de monitorización y control deben ser documentados. Métodos para asegurar la consistencia de la calidad pueden incluir:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monitoreo en proceso de parámetros tales como: <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura en el foco del haz, • Tamaño de la plataforma de fusión, • Condiciones ambientales en el espacio de construcción (por ejemplo, temperatura, presión, humedad), • Energía del sistema de suministro de energía (por ejemplo, láser, haz de electrones, extrusora), o • Estado de los elementos mecánicos del sistema de impresión; - Inspección visual manual o automatizada con criterios de aceptación definidas;

Etapa	Punto crítico	Requerimiento a implementar en sistema de calidad
		<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación no destructiva; y - Evaluación de pruebas de coupons. <p>Los métodos de ensayo utilizados para la monitorización y control del proceso deben ser validados. Por ejemplo, el análisis debe llevarse a cabo para confirmar que los Test coupons utilizados son representativos del dispositivo acabado o componente y representativos de ciertas áreas dentro del volumen de construcción.</p> <p>Un componente o dispositivo fallado en un ciclo de construcción puede no necesitar también el rechazo de todos los dispositivos o componentes dentro de ese ciclo de construcción. Los criterios para determinar si se debe rechazar un dispositivo o componente, o de toda la construcción, deben establecerse antes de la prueba.</p>
	E.2 Revalidación	Los cambios o desviaciones deben ser identificados para cada proceso y realizar revalidación.
	E.3 Actividades de aceptación	<p>Si una técnica de evaluación no destructiva se utiliza en la validación del proceso o actividades de aceptación, la elección de las técnicas deben ser discutidas y documentadas.</p> <p>Algunas técnicas no son adecuadas para algunos materiales o diseños.</p>
	E.4 Test coupons	Datos para demostrar que los Test coupons son representativos de los componentes, dispositivos en proceso o dispositivos terminados deben ser documentados
F. Calidad de la data	Calidad de la data	Debe asegurarse de que los datos de calidad, tales como ubicación del volumen de construcción, puedan ser analizadas para permitir la correcta identificación de los problemas de calidad y la investigación de las causas de no conformidades

Agencia Japonesa de Farmacéuticos y Dispositivos Médicos (PMDA)

LA PMDA tiene mucha experiencia en regulación de dispositivos médicos para el tratamiento de enfermedades óseas debido a que Japón es el país más longevo del mundo, PMDA emitió un documento guía para la evaluación de la fabricación de dispositivos fabricados por impresión 3D ⁽¹³⁾.

En la tabla 4 se resume los requerimientos estipulados en el documento guía titulado “*Guía para la evaluación del desempeño de Implantes ortopédicos empleando tecnología de fabricación tridimensional*”.

Tabla 4 Requerimientos de PMDA para la fabricación y comercialización de dispositivos impresos

Punto de Evaluación	Clausula	Requerimiento
Control de Calidad	Materia prima	Identificar y documentar: a) Tipo de materias primas (Material y forma. Si es polvo, el tamaño de las partículas y su distribución se debe documentar). b) Pureza, composición química, relación de composición. Se debe tener cuidado especial con el titanio y el polvo de titanio aleado los cuales son utilizados con frecuencia como material para implantes, puede existir un impacto severo en la impresión con cantidades excesivas de oxígeno, por lo que es necesario hacer una revisión del informe de prueba de fábrica. Por otra parte, al momento de alear los polvos, es importante revisar la pureza del mismo y su composición química. Debe ser mencionada la composición química y el tamaño de partícula del polvo de titanio en el formulario de solicitud para la aprobación de la fabricación y comercialización.
	Numero de reutilización de materias primas	Los polvos sin fundir y las materias primas sin reacción tienden a deteriorarse por la reutilización, por lo tanto se debe realizar una

Punto de Evaluación	Clausula	Requerimiento
		validación de la calidad del polvo.
	Defectos internos y variación de la composición que surgen en la fabricación aditiva	<p>Documentar:</p> <p>a) Poros y agujeros que se pueden producir al momento de la fabricación: Se necesita validar con una evaluación mediante rayos X, entre otros.</p> <p>b) Validación sobre el cambio de naturaleza físico-química de cada lote: Es necesario validar la evaluación de propiedades mecánicas, de las estructuras metálicas y composiciones químicas de cada lote del molde, existirá variación en el historial térmico de solidificación y soldadura del polvo metálico por cantidad y medida.</p> <p>c) Presencia de impurezas en la mezcla</p> <p>d) Los residuos de la materia prima que sobran luego de hacer el molde: Especialmente si la materia prima es polvo, luego de fabricar el dispositivo es necesario remover los residuos en la medida que sea posible.</p>
	Parámetros de modelo	<p>No se podría definir un parámetro fijo de impresión, ya que existirá diferencia por cada algoritmo entre cada marca de equipo (Caja negra), pero se deben documentar los siguientes ítems:</p> <p>a) Forma de fabricación (Máquina, modelo)</p> <p>b) Potencia de corriente / voltaje</p> <p>c) Rango de temperatura en el precalentamiento</p> <p>d) Diámetro del punto</p> <p>f) Velocidad de escaneo (Velocidad de impresión)</p> <p>g) Ancho de lamina</p> <p>h) Atmósfera de impresión</p> <p>Los cuales pueden causar impacto en el rendimiento del producto. Este impacto debe ser suscrito en la solicitud de aprobación para la fabricación</p>

Punto de Evaluación	Clausula	Requerimiento
		y comercialización.
	Especificaciones de las maquinas	Principio de impresión, tipo de potencia de rayo, grosor de lámina, entre otros. Es difícil de definir especificaciones fijas, ya que hay diferencias por cada máquina que se haga uso. Es necesario describirlas en la solicitud de aprobación para la fabricación y comercialización.
	Reproducibilidad	Existe la necesidad de especificar la precisión, porque se requiere que el diseño y el producto final tengan la mínima diferencia. Luego de la impresión, muchas veces se utiliza el mecanizado para ejercer un procesamiento adicional, por lo tanto es necesario hacer una evaluación del producto final. Destacar y precisar además la zona donde irán unidos a los huesos, los cuales deben tener una precisión alta, ya que de eso depende el tiempo de uso del producto final.
Puntos de observación en la evaluación no clínica del producto final	Propiedades físicas y químicas	Realizar la evaluación de los siguientes enunciados considerando las propiedades del producto final: a) Anisotropía: Se genera debido a que se fabrica utilizando una dirección. Realizar pruebas de resistencia y recoger datos sobre la anisotropía de la resistencia. Es necesario describir en la solicitud de aprobación para la fabricación y comercialización las consideraciones para el diseño del dispositivo pensando en la anisotropía. Los implantes impresos poseen de anisotropía por lo que es necesario realizar una prueba mecánica en base a directrices de pruebas b) Rugosidad de la superficie Con respecto a la zona de contacto con el hueso, el impacto que causa la

Punto de Evaluación	Clausula	Requerimiento
		<p>rugosidad de la superficie a la afinidad ósea es grande, por eso es necesario realizar una evaluación. En ese caso, se debe tener precaución al momento de realizar el tratamiento térmico y químico luego de la impresión, ya que dependiendo de esto podría ocurrir un cambio en la rugosidad de la superficie y en su morfología.</p> <p>c) Evaluación de la equivalencia con los productos existentes. (Composición química, propiedades mecánicas, propiedades de fatiga, resistencia a la corrosión, características de elución)</p> <p>Realizar la evaluación con la misma definición de los implantes convencionales, teniendo en cuenta que con el método de impresión por laminación, los gases como el oxígeno, nitrógeno e hidrógeno tienden a realizar cambios en los componentes y propiedades físicas.</p> <p>d) Precisión de impresión</p>
	Seguridad biológica	<p>Básicamente, la evaluación es igual que en los dispositivos convencionales.</p> <p>Es necesario evaluar las diferencias entre productos finales y los que están durante el proceso de fabricación. (Considerar el impacto de cambio químico, las impurezas y mermas de materias primas en polvo).</p>
	Seguridad mecánica	<p>Tomar en cuenta la dirección del laminado, y realizar la prueba en la muestra y dirección de carga más débil.</p> <p>Evaluar las tensiones residuales luego de la impresión y el impacto sobre procesos adicionales en el molde y la resistencia mecánica. Es necesario tener en cuenta que el objeto fabricado con la tecnología tridimensional en laminado posee tensiones residuales, especialmente cuando se realiza un procesamiento de mecanizado post impresión, ya que la tensión residual</p>

Punto de Evaluación	Clausula	Requerimiento
		<p>se genera al momento de la impresión y pueden surgir cambios en su forma. Además se debe documentar el efecto sobre la resistencia a la fatiga y es necesario también realizar una evaluación después de la impresión.</p> <p>Realizar la evaluación de la resistencia mecánica del producto final. Para poder realizar la evaluación de la tensión mecánica adecuadamente, se puede hacer uso del método de análisis de elementos finitos (FEA: Análisis Finito de Elementos). Pero para una estructura interna especial o estructura compleja de superficie es obligatorio hacer uso de FEA para la evaluación.</p>
	Estabilidad y durabilidad	<p>Realizar las evaluaciones necesarias de los siguientes enunciados, teniendo en cuenta las propiedades junto con el uso previsto del producto final:</p> <p>a) Estabilidad: Poder mantener el rendimiento hasta la fecha de caducidad del producto. (Desde la fabricación hasta su vencimiento.)</p> <p>b) Durabilidad de esterilización: No produce cambios de las propiedades químicas y físicas del producto final por la esterilización mediante radiación.</p>
	Evaluación de estructura interna	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluar la seguridad mecánica de la limitación entre la superficie y el interior del dispositivo final, en caso de haber realizado una estructura interna y superficie especial al cuerpo del implante. - Realizar una evaluación en animales en caso de no poder señalar la equivalencia entre las características internas y de superficie del producto con las existentes en el mercado.
	Evaluación en animales	Respecto al procesamiento especial interno y/o de superficie, se debe

Punto de Evaluación	Clausula	Requerimiento
		realizar el experimento animal en caso de no poder señalar la equivalencia entre las características internas /superficiales del producto existente con alguna ya disponible en el mercado. Los elementos por evaluar deben ser identificados con el fin de confirmar la inexistencia de anomalía en el rendimiento de fijación con huesos y tejidos.
Punto de observación clínica del producto final	Evaluación clínica	En caso de no poder evaluar la seguridad y efectividad del procesamiento interno y superficial especial con exámenes no clínicos (incluido el experimento animal), será necesario realizar ensayos clínicos

Unión Europea (UE)

La Comisión Europea aún no ha implementado ningún cambio en sus reglamentos o directivas aplicables a dispositivos médicos, sin embargo se evidencia preocupación en la vigilancia post comercialización y en el establecimiento de responsabilidades del prescriptor o del fabricante del dispositivo fabricado aditivamente. El marco normativo europeo actual aplicable a estos dispositivos se resume en la tabla 5^{(14) (15)}.

Tabla 5 Requerimientos de Directivas Europeas aplicables a fabricantes de dispositivos médicos, inclusive a los fabricantes que utilizan impresión 3D.

	Dispositivos hechos a medida	Dispositivos personalizados^c	Dispositivos producidos en masa
Requerimientos pertinentes para dispositivos médicos y fabricantes	El dispositivo médico producido en la impresora debe cumplir los requisitos esenciales establecidos en el Anexo I de la Directiva 93/42 / CEE y 90/385 / CEE. Las excepciones son posibles y deben justificarse en cada caso. Si no se cumplen todos los requisitos esenciales, las razones deberán figurar por escrito en la declaración del fabricante a medida. Marcado CE no se colocará en el dispositivo. La declaración del fabricante a medida debe estar	El dispositivo médico producido en la impresora debe cumplir los requisitos esenciales establecidos en el Anexo I de la Directiva 93/42 / CEE y 90/385 / CEE. El fabricante deberá demostrar el cumplimiento y preparar una Declaración de Conformidad. Un organismo de evaluación de la conformidad autorizado para dispositivos médicos deben expedir un certificado CE (no se aplica a los	El dispositivo médico producido en la impresora debe cumplir los requisitos esenciales establecidos en el Anexo I de la Directiva 93/42 / CEE y 90/385 / CEE. El fabricante deberá demostrar el cumplimiento y preparar una Declaración de Conformidad. Un organismo de evaluación de la conformidad autorizado para dispositivos médicos deben expedir un certificado CE (no se aplica a los

^c Dispositivos que son fabricados en masa y posteriormente son adaptados a medidas anatómicas del paciente

	preparado y debe acompañar al dispositivo en todo momento. La declaración se da al médico prescriptor y al paciente.	dispositivos médicos de clase I no estériles y sin función de medición). El usuario debe adaptar el dispositivo individual a sus necesidades personales de acuerdo con las instrucciones del fabricante, de lo contrario él asume las obligaciones del fabricante.	dispositivos médicos de clase I no estériles y sin función de medición).
--	--	--	--

La autoridad sanitaria de suiza, Swissmedic, ha implementado responsabilidades las cuales se estipulan en su hoja informativa “AW-Information Sheet – 3D printers as MD” ⁽¹⁶⁾ (Hoja informativa AW – Impresoras 3D como Dispositivos Médicos)

En resumen, cualquiera que fabrica dispositivos médicos con una impresora 3D y los coloca en el mercado por primera vez (incluyendo la distribución y dispensación) se considera que es el fabricante y debe responder a todas las obligaciones legales asociadas. Esto incluye el cumplimiento de los requisitos relativos a la fabricación y la primera puesta en el mercado del dispositivo médico.

A menos que las soluciones de diseño especificadas sean estipulados por el prescriptor (por ejemplo: un médico), el fabricante a medida es plenamente responsable de demostrar la idoneidad técnica y clínica de las soluciones que adopta. Por lo tanto, los fabricantes a medida tienden a adoptar soluciones técnicas y soluciones de diseño cuya adecuación ha sido probada. Si existe alguna duda, solicitan información adicional al prescriptor.

Si un fabricante a medida ofrece soluciones o diseños técnicos innovadores, las pruebas necesarias para demostrar el cumplimiento de los "requisitos esenciales" pueden ser extensas. El alcance de las pruebas varía en función de los riesgos, las aclamaciones y el grado de innovación. Si el dispositivo se crea para medir, el diseño también tiene que estar

validado clínicamente. En particular, una "evaluación clínica" debe estar preparada. Pueden ser necesarios ensayos clínicos para obtener los datos clínicos necesarios. Cualquier persona, incluidos los médicos y servicios técnicos en un hospital, quienes imprimen y de ese modo fabrican dispositivos médicos, se convierten en el fabricante y debe satisfacer con todas las obligaciones legales asociadas.

2.3.2 Aportes de Investigadores

Diversas universidades y clínicas que son usuarios de la impresión 3D con fines de investigación y en la aplicación clínica con sus pacientes, han desarrollado artículos que proponen requisitos regulatorios a los procesos de diseño y fabricación de distintos dispositivos implantables hechos a medida y también plantean la forma como satisfacer tales requisitos.

Tal es el caso del Departamento de Cirugía Otorrinológica de la Universidad de Michigan, el cual planteó consideraciones a tomar en cuenta durante el diseño y la fabricación (tabla 6) de los dispositivos médicos implantables a partir de su experiencia en la fabricación aditiva de férulas traqueobronquiales bioreabsorbibles para el tratamiento del traqueobroncomalacia⁽¹⁷⁾.

Tabla 6 Resumen de Consideraciones técnicas en la impresión y post impresión

Etapas	Punto crítico	Consideración técnica
Impresión	Materias primas	Fuente de materiales para Impresión 3D debe ser evaluado como si fueran para cualquier otro proceso de fabricación, con apropiado control de calidad que asegure una fabricación del sustrato homogéneo y trazable. Mientras varios de los procesos de aseguramiento de calidad para dispositivos impresos en 3D son idénticos a aquellos que han sido fabricados tradicionalmente, el único proceso de fabricación permisible para el proceso de impresión 3D es el reciclado de sustrato de fabricación de una construcción a la siguiente.
	Condiciones técnicas	Existe un número de parámetros que son de total importancia en la impresión 3D como de velocidad de escaneo, velocidad de deposición, y humedad dentro del ambiente de construcción. Por tal razón, medidas para asegurar la consistencia entre construcciones deben ser documentadas. Trabajos previos demostraron que dispositivos impresos pueden tener solo un 15% de resistencia a la

Etapa	Punto crítico	Consideración técnica
		<p>tensión en la dirección de construcción, especialmente en sistemas de sinterización por láser. Esto debido a la anisotropía introducida entre capas impresas y es especialmente aplicable a dispositivos con estructuras complejas o dispositivos usados en regiones en zonas portables de carga del cuerpo. Adicionalmente, en ciertos procesos de impresión 3D la posición de la distribución del dispositivo dentro de la plataforma de construcción puede resultar en variaciones. Caracterización de propiedades mecánicas del dispositivo a lo largo de orientaciones específicas en el eje X y caracterización del ambiente de la plataforma de construcción con construcciones estandarizadas denominadas “coupons” han sido propuestas como mecanismo para evaluar consistencia entre construcciones de impresión 3D.</p>
	Aseguramiento de la calidad post manufactura	<p>A pesar de los controles de calidad para los procesos de impresión, variaciones en dispositivos manufacturados podrían aun ocurrir. Hay una variedad de técnicas empleadas por varios autores para asegurar que el producto final es representativo de las salidas de diseño por ejemplo el escaneo laser superficial, micro-CT y varias estrategias de monitorización de la impresora. Técnicas específicas elegidas para aseguramiento de calidad son a menudo determinadas por el material utilizado, el tamaño y forma del dispositivo. Para dispositivos con estructuras internas complejas, evaluaciones destructivas podrían ser requeridas para evaluar la fidelidad del dispositivo fabricado.</p>
	Limpieza y acabado	<p>Limpieza post manufactura de dispositivos impresos es necesario independientemente del método de impresión seleccionado. El método de limpieza varia en base al proceso de impresión utilizado, desde el removimiento de material de soporte al removimiento de monómeros residuales. Ciertas técnicas podrían requerir procesos de acabado adicionales tales como tumbadores o chorros de arena. Extracción de material residual por procesos de limpieza debería ser completa, el cual podría ser difícil en dispositivos impresos que emplean superficies porosas o estructuras internas complejas. Es de particular relevancia si los materiales de soporte o agentes fluidificantes no son biocompatibles.</p>

Etapa	Punto crítico	Consideración técnica
Post impresión		Validación de que procesos de acabado no alteran la estructura o propiedades mecánicas del dispositivo fabricado más allá de los requerimientos de entradas de diseño es necesaria. Esta es de particular importancia dado que la microporosidad de los procesos de impresión podría servir como sitios de iniciación de rompimiento crítico si los procesos de acabado son muy agresivos.
	Biocompatibilidad	<p>La organización internacional de estándares (ISO) público un conjunto de estándares para evaluación de biocompatibilidad de materiales usados en la fabricación de dispositivos médicos, denominado ISO 10993. La estructura del dispositivo, composición del material y uso previsto determinan qué aspectos de la ISO 10993 deben ser cumplidos.</p> <p>Materias primas pueden ser alterados por procesos de impresión 3D (tales como entrecruzamiento o fundición) los cuales pueden potencialmente alterar las propiedades de los materiales. Como tal, pruebas de materias primas podría ser insuficiente. Aditivos también pueden necesitar ser examinados durante el proceso de fabricación (por ejemplo, materiales de soporte, agentes fluidificantes, o materiales de unión) para garantizar que se eliminan por completo durante los procesos de limpieza o que cumplen con la ISO 10993 si quedan como remanentes dentro del dispositivo final.</p> <p>Para los implantes biodegradables, es importante caracterizar completamente el perfil de degradación utilizando estudios de degradación <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>. Pruebas de degradación también puede ser necesario para las pruebas de vida útil de los dispositivos fabricados finales</p>
	Esterilización	La esterilidad es fundamental para minimizar el riesgo de infección con dispositivos médicos implantables. Teniendo en cuenta los numerosos materiales utilizados en la impresión 3D, potencialmente se puede emplear una variedad de procesos de esterilización. El proceso de esterilización se puede determinar por la estructura del dispositivo, compatibilidad entre el proceso y el material de dispositivo, o la disponibilidad del proceso. Nivel de aseguramiento de esterilidad (SAL, por sus siglas en

Etapa	Punto crítico	Consideración técnica
		<p>inglés) es la probabilidad de una unidad no estéril después de que se ha sometido a esterilización. Por compatibilidad con el material, se puede requerir desviación de los protocolos estandarizados para esterilización, lo que hace esencial la validación del SAL. Por ejemplo, el punto de fusión de la policaprolactona (PCL) es de 60 °C, que se encuentra por debajo de la temperatura estándar para la mayoría de los procesos de esterilización convencionales, incluyendo la esterilización por vapor y la esterilización por gas óxido de etileno (EtO).</p> <p>Independientemente del proceso de esterilización, los implantes impresos requieren la validación de SAL como cualquier otro implante médico y los resultados deben ser presentados como parte de la solicitud de comercialización. La batería de pruebas de validación necesarias depende de los materiales utilizados y del método de esterilización.</p>

El Departamento de Ingeniería Biomédica del Instituto Superior de Francia centra su análisis en el creciente uso de la impresión 3D en los establecimientos de Salud para la fabricación de dispositivos médicos implantables como placas de osteosíntesis, implantes craneofaciales, férulas, entre otros, para cubrir necesidades internas de cirugía. La publicación plantea la necesidad de que los centros de salud puedan implementar procedimientos y mantener un sistema de documentación a fin que puedan cumplir los requisitos exigibles a un fabricante tradicional de dispositivos médicos en Europa. En la tabla 8 se resume los requisitos que deberían ser implementados en los centros médicos que fabrican los dispositivos médicos de forma aditiva⁽¹⁸⁾.

Tabla 7

Requerimiento aplicable	Descripción
Cumplimiento de Requisitos Esenciales	Mencionados en el Anexo I de la Directiva Europea 93/42/EEC, se trata de un conjunto de reglas que deben ser cumplidas para demostrar que el dispositivo satisface su uso previsto y que es seguro.
Análisis de riesgo	Documento específico para cada dispositivo que indica los posibles problemas relacionados con su uso, y las acciones para reducir el riesgo a un nivel aceptable.
Reporte de Pruebas	El trabajo menciona que las siguientes pruebas

	deben ser realizadas al dispositivo final: <ul style="list-style-type: none"> - Ensayo de envejecimiento de material - Ensayo de acondicionamiento - Ensayo de toxicidad - Ensayo de características químicas, morfológicas, topográficas y fisicoquímica del material. - Ensayo de biocompatibilidad
Sistema de Gestión de Calidad	Se debe seguir la norma NF EN 13485. Se debe contar con procedimientos y registros para demostrar que el dispositivo cumple con su uso previsto de forma consistente. Exige el cumplimiento de calificación de la instalación de equipos (IQ), del desempeño de los parámetros de impresión (PQ) y su calificación operacional (OQ)
Declaración de Conformidad	Documento que demuestra el cumplimiento del fabricante con la directiva europea 93/42/EEC respecto a las exigencias del diseño y fabricación de un dispositivo específico.

2.3.3 Aportes de la industria

Durante el taller técnico organizado por la FDA, diversas empresas proveedoras del servicio de manufactura por impresión 3D, las dedicadas a la venta de materiales y de los sistemas de impresión 3D, expusieron los controles que implementaron en sus procesos de impresión 3D. Entre las principales firmas se encuentran: 3D Systems, EOS, Materialise, Renovis y Stratasys.

3D Systems⁽¹⁹⁾

La compañía norteamericana 3D Systems es la principal firma que se dedica al servicio de fabricación aditiva de dispositivos médicos y al abastecimiento de materiales de impresión y de las máquinas de impresión. Tras su experiencia en la fabricación aditiva de dispositivos, 3D Systems expuso en el taller técnico de la FDA las consideraciones en la etapa de pre-impresión, los cuales se pueden resumir a continuación:

Materia prima:

- Se debe evaluar como si fuera para cualquier otro proceso de fabricación
- Se tendrá el completo control de las salidas si se controla la materia prima y el proceso

- Para control del proceso y trazabilidad del material sería preferible lotes únicos
- Elección del material correcto: uso previsto, resolución, precisión deseada y duración de contacto (biocompatibilidad), además de estar ligado al tipo de proceso, colores, etc.
- Contratos con proveedores son muy importantes.

Control de calidad y capacidad del proceso:

Evaluación del proceso para verificar su capacidad de cumplir las especificaciones de forma consistente, estable, repetitiva y tener el proceso de control con el fin de calcular la capacidad se debe tener lo siguiente:

- Revisión de desempeño y sitios de calibración
- Mantenimiento preventivo a la impresora

Stratasys ⁽²⁰⁾

La compañía Stratasys con casa matriz en California expuso su portafolio de productos implantables tales como los reemplazos de rodilla y de cadera. Su método utilizado para fabricar es el EBM (Fusión por haz de electrones). También expuso los beneficios sobre la manufactura tradicional y la necesidad de una inversión sustancial de capital para los recursos, la necesidad de validaciones extensivas, programa de mantenimiento preventivo intensivo y control de la degradación de materia prima (titanio principalmente). Parte importante de los recursos es el personal, para lo cual Stratasys ha creado perfiles de funciones para cada involucrado en el proceso, según se muestra en la tabla 8:

INGENIERO DE PROCESOS	PROGRAMADOR	OPERADOR
<p>Experimentado en Calificación de instalación (IQ), Calificación de Operación (OQ) y Calificación de Desempeño (PQ).</p> <p>Tareas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supervisar la instalación de equipos y documentos (IQ). • Desarrollar, dirigir y 	<p>Con experiencia en el modelado de sólidos y documentación.</p> <p>Tareas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Programa construcciones. • Desarrollar la estructura de soporte necesario en colaboración con el ingeniero de proceso. • Mantener revisiones de los proyectos de construcción 	<p>Orientado en detalle, organizado y físicamente fuerte.</p> <p>Tareas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Realizar y documentar las actividades de mantenimiento preventivo. • Configuración el equipo para cada generación. • Recuperar la construcción completada. • Recuperar el polvo no

documentar las OQs. • Desarrollar, realizar y documentar las PQ. • Organizar el área de trabajo de acuerdo con el flujo de proceso. • Establecer rutinas en polvo. • Determinar los requisitos de post-procesamiento. • Crear flujo del proceso. • Validaciones de limpieza conducta. • Desarrollar un proceso para eliminar las estructuras de apoyo. • Desarrollar una base de datos controlada para proyectos de construcción aprobados.		utilizado. • Mantener la limpieza en el área de trabajo. • Mantener la humedad baja en el área de trabajo. • Documentar trabajos en un registro. • Segregar e identificar los coupons. • Mantener la integridad de polvo.
---	--	--

Tabla 8 Perfiles de funciones de Stratasys para su personal involucrado en la impresión 3D

EOS ⁽²¹⁾

La compañía alemana EOS se dedica a la venta de equipos, materiales, software y servicios de impresión. EOS representa en un triángulo (figura 3) la fórmula para conseguir partes de calidad. Según Martin Bullemer si uno de las esquinas cambia, la calidad de la pieza impresa también cambia.

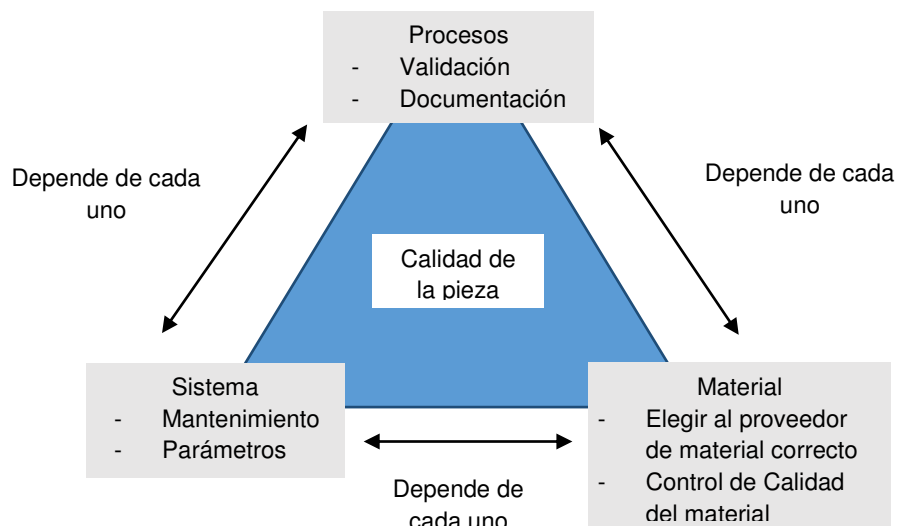


Figura 3

Respecto al material, la compañía sugiere que en la hoja de datos del material se evalúe el sistema de impresión a utilizar, los parámetros de impresión y post procesamientos requeridos. Diversos procedimientos que fueron implementados por ellos fueron:

- Control interno de la materia prima: Selección de proveedor adecuado de materia prima, definición detallada de las especificaciones del polvo y los controles internos, clara identificación numérica de los lotes y lugares de almacenamiento dedicado para diferentes lotes.
- Control de calidad de la producción de partes: Análisis de la composición química del polvo en laboratorios acreditados, producción de partes con parámetros definidos sobre un sistema calificado para cada lote de material, examinación de propiedades del material de la pieza para cumplir especificaciones.
- Colección continua de data: completa trazabilidad desde los materiales hasta la pieza producida, documentación de información de calidad para cada lote de material en base de datos.

Respecto al aseguramiento de calidad, toma en cuenta la importancia de pruebas mecánicas y químicas de muestras fabricadas por el mismo método de impresión 3D, dentro de esta muestra se destina una cantidad menor al análisis de un laboratorio acreditado. El formato de análisis debe considerar: Preparación de muestra, medidas de densidad, análisis micro estructural. Certificados de inspección son emitidas por todos los lotes de producción.

III. METODOLOGÍA

Para el presente trabajo de tipo descriptivo-observacional se utilizó la metodología de análisis bibliográfico, cuyo procedimiento se basó en:

1. Determinación del tema a investigar

En base a una investigación bibliográfica sobre los aspectos técnicos y sanitarios de la tecnología de impresión 3D destinada a la fabricación de dispositivos médicos implantables, se eligió el tema a desarrollar, considerando lo siguiente:

- Búsqueda de antecedentes
- Recolección de consideraciones tomadas por agentes reguladores de países de referencia sanitaria para el control de procesos de diseño y manufactura.
- Fundamento y evidencia científica del impacto del tema en la salud de los usuarios.

2. Análisis sistemático

Se determinó y eligió fuentes bibliográficas acordes con el tema a desarrollar los cuales brinden un soporte técnico adecuado para el desarrollo del siguiente manual.

3. Desarrollo del manual de buenas prácticas de manufactura

Como resultado de la investigación bibliográfica, se desarrolló las buenas prácticas de manufactura que se pueden implementar en el sistema de aseguramiento de calidad de laboratorios o centros de salud productores de dispositivos médicos implantables hechos a medida por impresión 3D, cuyos detalles se muestran en el capítulo de resultados.

IV. RESULTADOS

PROPUESTA DE MANUAL DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA
APLICABLE A DISPOSITIVOS MÉDICOS IMPLANTABLES HECHOS A MEDIDA
FABRICADOS POR IMPRESIÓN 3D

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN
2. FINALIDAD
3. OBJETIVO
4. BASE LEGAL
5. ÁMBITO DE APLICACIÓN
6. CONTENIDO
 - 6.1 CONSIDERACIONES GENERALES
 - 6.2 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS
 - 6.2.1 SISTEMA DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD
 - 6.2.2 CONTROLES EN EL PROCESO DE DISEÑO Y SOFTWARE
 - 6.2.3 CONTROLES EN EL MATERIAL
 - 6.2.4 CONTROLES EN LOS EQUIPOS DE IMPRESIÓN
 - 6.2.5 CONTROLES EN LAS INSTALACIONES Y EN EL PERSONAL
 - 6.2.6 CONTROLES EN LOS PROCESOS DE PRODUCCIÓN Y POST PRODUCCIÓN
 - 6.2.7 ACTIVIDADES DE ACEPTACIÓN
 - 6.2.8 PRODUCTOS NO CONFORMES, ACCIONES CORRECTIVAS Y ACCIONES PREVENTIVAS
7. RESPONSABILIDADES

1. Introducción

Las buenas prácticas de manufactura (BPM) son un conjunto de normas mínimas establecidas para la ejecución de los procedimientos destinados a garantizar la calidad uniforme y satisfactoria de los productos de acuerdo a las características de un diseño que debe estar dentro de los límites aceptados y vigentes.

La fabricación de dispositivos médicos por impresión 3D es una de las tendencias mundiales en la industria de los dispositivos médicos por las múltiples ventajas logísticas y económicas, la descentralización de la fabricación por el fácil acceso a la impresora 3D, la personalización de una gama de dispositivos médicos y la posibilidad de crear dispositivos con diseños complejos de una manera más rápida que por el método de fabricación tradicional. Este tipo nuevo de fabricación genera nuevos retos a los entes reguladores sanitarios de estos mercados, los cuales deben adaptar sus normativas tomando en consideración los aspectos técnicos involucrados en esta tecnología.

El presente manual está desarrollado tomando como referencia fuentes internacionales tales como el estándar internacional ISO 13485, la Regulación del Sistema de Calidad para Dispositivos médicos de la FDA, la guía *“Controles de diseño para dispositivos médicos”* de la GHTF, la guía *“Consideraciones técnicas para dispositivos fabricados aditivamente”* de la FDA y la guía de la PMDA *“Guía de evaluación de desempeño de Implantes ortopédicos empleando tecnología de fabricación tridimensional”*.

2. Finalidad

Contribuir a mejorar la calidad de los dispositivos médicos fabricados por laboratorios de impresión y centros de salud nacionales.

3. Objetivo

Regular los requisitos mínimos del ciclo de diseño y fabricación de los dispositivos médicos implantables hechos a medida que son fabricados por la tecnología de impresión 3D.

4. Base Legal

- Ley 29459 Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- Decreto Supremo 016-2011-S.A. Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- Decreto Supremo 014-2011-S.A. Reglamento de los Establecimientos Farmacéuticos

5. Ámbito de aplicación

Esta propuesta tiene aplicabilidad a las etapas de diseño y fabricación de los dispositivos médicos implantables hechos a medida cuya clase por nivel de riesgo sea III o IV y que sean manufacturados por impresión 3D.

6. Contenido

6.1 Disposiciones Generales

6.1.1 Definición de términos

Para efectos del presente documento se entiende por:

- Aditivos de impresión 3D: compuestos que no son parte de la composición del material de construcción y son agregados antes, durante o después del proceso de impresión para facilitar el proceso o mejorar las propiedades mecánicas del dispositivo médico. Ejemplos: lubricantes, entrecruzadores, iniciadores, absorbentes UV.
- Archivo histórico del diseño: recopilación de registros que describen la historia del diseño de un dispositivo acabado.
- Anisotropía: propiedad mecánica que implica que una parte impresa posea propiedades con valores diferentes cuando se mide en diferentes direcciones. La anisotropía se origina debido a la deposición capa por capa y el grado de anisotropía dependerá de la orientación de impresión utilizada (Ejes X, Y o Z).
- Centro de Salud: Institución estatal o privada que provee servicios de salud a la población. El término Centro de Salud incluye hospitales y clínicas.
- Ciclo de construcción: un ciclo en el que uno o más dispositivos o componentes se construyen en capas en la cámara de proceso del equipo.
- Coupons o muestras: construcciones estandarizadas utilizadas para caracterización de propiedades mecánicas del dispositivo y caracterización del ambiente de la plataforma o volumen de construcción. Estos han sido propuestos como un mecanismo para probar la consistencia de construcciones impresas en 3D.
- Dispositivo médico implantable: cualquier producto diseñado para ser implantado totalmente en el cuerpo humano, o para sustituir una superficie epitelial o la superficie ocular mediante intervención quirúrgica y destinado a permanecer allí después de la intervención. Se considerará asimismo producto implantable cualquier producto destinado a ser introducido parcialmente en el cuerpo humano mediante intervención quirúrgica y a permanecer allí después de dicha intervención durante un período de al menos treinta días.

- Dispositivos médico implantable hecho a medida: dispositivos implantables que son personalizados a las medidas del paciente, se utilizan prescripciones médicas o imágenes clínicas que sirven como fuentes de especificaciones. Son fabricados para satisfacer una necesidad individual. Pueden ser el resultado de la adaptación del diseño de un dispositivo de tamaño estándar.
- Dispositivos de tamaño estándar: dispositivos que se encuentran disponibles en el mercado con tamaños preestablecidos
- Especificación: cualquier requisito que un producto, proceso, servicio, u otra actividad deben cumplir.
- Estructura de soporte: son cuerpos prefabricados o destinados a fabricarse durante la impresión 3D junto con el dispositivo médico pero con materiales de soporte, tienen varias funciones: sostener la pieza en caso de voladizos, fortalecer y fijar la pieza a la plataforma de construcción, conducir exceso de calor y evitar deformaciones o fallas en la construcción completa.
- Organización: institución que hace las veces de Fabricante, pudiendo ser laboratorio de impresión 3D o centro de salud. Cuando el diseño no es desarrollado por los anteriores se denominará también como Organización a la empresa diseñadora, la cual debe estar certificada en Buenas Prácticas de Manufactura por cumplir requerimientos aplicables al diseño.
- Implantes de soporte de carga: implantes destinados a ser insertados para soportar gran presión de carga dentro del cuerpo, por ejemplo: jaulas espinales y reemplazos de rodilla.
- Impresión 3D: conocida también como fabricación aditiva, fabricación de objetos mediante la deposición de material capa por capa usando un equipo de impresión 3D. En este documento el término “Impresión 3D” y “Fabricación aditiva” serán usados como sinónimos.
- Instrucciones de Impresión: conjunto de datos de los pacientes más otras instrucciones, por ejemplo sobre los materiales a ser usados y cómo el dispositivo será impreso.
- Laboratorio de impresión 3D: Empresa dedicada al diseño, fabricación, ensamblado, fraccionamiento, acondicionado o control de calidad de dispositivos médicos dentro del territorio nacional.
- Equipo de impresión 3D: sistema que incluye el hardware, el software de control del equipo, software de configurado y accesorios periféricos necesarios para completar un ciclo de construcción.
- No conformidad: incumplimiento de un requisito especificado
- Post- procesamiento: conjunto de operaciones que buscan eliminar las rebabas y los restos de material no deseado que puedan haberse depositado en la pieza, así como suavizar los acabados superficiales que resulten demasiado ásperos o rugosos. Hablamos

de aquellos que suelen producirse sobre todo en partes donde la geometría de la pieza es complicada. En otras situaciones, con estos procedimientos lo que se busca es mejorar la calidad dimensional de la pieza, en especial, de aquellas partes que requieran de unos ajustes más precisos. Por ejemplo, las partes de las piezas que deban estar en contacto en el caso de montajes multi-pieza.

- Registro histórico del dispositivo: recopilación de los documentos que contienen la historia de la producción de un dispositivo acabado.
- Software de manipulación del diseño: programa computarizado que permite a un diseño de dispositivo médico ser modificado para circunstancias específicas (por ejemplo, el paciente-especificación).
- Software de preparación de construcción: software utilizado para convertir el diseño digital a un formato que se puede utilizar para construir un dispositivo o componente a través de un proceso de fabricación aditiva. Esto puede incluir múltiples componentes de software.
- Validación: confirmación mediante examen y presentación de pruebas objetivas de que los requisitos particulares para un uso previsto específico pueden cumplirse consistentemente.
- Verificación: confirmación mediante examen y presentación de pruebas objetivas de que se han cumplido los requisitos
- Volumen de construcción: denominada también cámara de construcción o plataforma de construcción, es el espacio físico del equipo donde se fabrica uno o más dispositivos médicos usando la impresión 3D. El volumen de construcción tiene varias localizaciones donde se puede fabricar el dispositivo, desde el centro hasta los bordes.

6.2 Consideraciones Específicas

Si algún requerimiento de la parte 6.2.2 “Controles en el proceso de diseño y en el flujo del software” de este manual no es aplicable a la organización debido a que no desarrolla actividades de diseño o debido a la naturaleza del dispositivo médico que fabrica, la organización no necesita implementar tales requerimientos en su sistema de aseguramiento de calidad. Para algún requisito que puede ser no aplicable a la organización, esta debe documentar la justificación.

Dentro del presente manual se menciona frecuentemente los siguientes términos: “Deber” que hace referencia al requerimiento a ser implementado (en caso aplicara) y “Documentar” cuando el requerimiento debe ser establecido, implementado y mantenido.

El término “dispositivo”, para objetivos del presente manual, hace referencia a los dispositivos médicos implantables hechos a medida.

6.2.1 Sistema de aseguramiento de calidad

6.2.1.1 La organización debe documentar un sistema de aseguramiento de calidad y mantener su efectividad de acuerdo con los requisitos de este manual. La organización debe establecer, implementar y mantener cualquier requisito, procedimiento, actividad o disposición requerida por este manual para ser documentada.

6.2.1.2 La organización deberá:

- a) Determinar los procesos necesarios para el sistema de aseguramiento de calidad y la aplicación de estos procesos en toda la organización, teniendo en cuenta las funciones llevadas a cabo por la organización;
- b) Aplicar un enfoque basado en el riesgo para el control necesario de los procesos apropiados para el sistema de aseguramiento de calidad;
- c) Determinar la secuencia e interacción de estos procesos

6.2.1.3 Para cada proceso del sistema de aseguramiento de calidad, la organización debe:

- a) Determinar los criterios y métodos necesarios para asegurarse de que tanto la operación como el control de estos procesos sean efectivos;
- b) Asegurar la disponibilidad de recursos e información necesarios para apoyar la operación y el seguimiento de estos procesos;
- c) Implementar las acciones necesarias para alcanzar los resultados planificados y mantener la eficacia de estos procesos;
- d) Controlar, medir (según sea el caso), y analizar estos procesos;
- e) Establecer y mantener los registros necesarios para demostrar la conformidad con este manual

6.2.1.4 La organización debe gestionar estos procesos del sistema de aseguramiento de calidad de acuerdo con los requisitos de este manual. Los cambios que se introduzcan en estos procesos serán:

- a) Evaluadas por su impacto en el sistema de gestión de la calidad;
- b) Evaluadas por su impacto sobre los dispositivos médicos producidos bajo este sistema de gestión de la calidad;
- c) Controladas de acuerdo con los requisitos de este manual.

- 6.2.1.5** Cuando la organización opte por contratar externamente cualquier proceso que afecte la conformidad del producto con los requerimientos, se realizará un seguimiento para asegurar el control de tales procesos. La organización conservará la responsabilidad de la conformidad con este manual para los procesos externalizados. Los controles deberán ser proporcionales a los riesgos involucrados y a la capacidad de la parte externa para cumplir con los requisitos de conformidad. Los controles incluirán acuerdos de calidad por escrito.
- 6.2.1.6** La organización debe documentar los procedimientos para la validación de las aplicaciones de los programas informáticos utilizados en el sistema de aseguramiento de calidad. Tales aplicaciones de software serán validados antes de la primera utilización y, de ser el caso, después de los cambios de dicho software o su aplicación. El enfoque y las actividades específicas asociadas con la validación de software y revalidación deberán ser proporcionales a los riesgos asociados con el uso del software. Se deben mantener registros de dichas actividades.
- 6.2.1.7** Compromiso de la dirección: La alta dirección debe proporcionar evidencia de su compromiso con el desarrollo e implementación de las buenas prácticas de manufactura y el mantenimiento de su efectividad mediante:
- a) Comunicación a la organización sobre la importancia del cumplimiento;
 - b) Establecer la política de calidad;
 - c) Asegurar que se establecen los objetivos de calidad;
 - d) La realización de Revisiones por la Dirección;
 - e) Asegurar la disponibilidad de recursos.
- 6.2.1.8** Responsabilidades y autoridad: La alta dirección debe asegurarse de que las responsabilidades y autoridades están definidas, documentadas y comunicadas dentro de la organización. La alta dirección debe documentar la interrelación de todo el personal que dirige, realiza y verifica el trabajo que afecta la calidad y debe asegurar la independencia y la autoridad necesaria para llevar a cabo estas tareas.
- 6.2.1.9** Representante de la dirección: La alta dirección debe designar un miembro de la dirección quien, independientemente de otras responsabilidades, tiene la responsabilidad y autoridad que incluya:

- a) Asegurar que los procesos necesarios para el sistema de aseguramiento de calidad están documentados;
- b) Informar a la alta dirección sobre la efectividad del sistema de gestión de la calidad y de cualquier necesidad de mejora;
- c) Asegurar la promoción del conocimiento de los requisitos reglamentarios aplicables y los requisitos del sistema de aseguramiento de calidad en toda la organización.

6.2.1.10 Provisión de recursos: La organización debe determinar y proporcionar los recursos necesarios para cumplir con los requerimientos de este manual

6.2.1.11 Gestión de compras:

- a) La organización debe documentar los procedimientos para asegurarse de que el producto adquirido cumple con la información de compras especificado.
- b) La organización debe establecer criterios para la evaluación y selección de proveedores. Los criterios serán los siguientes:
 - i. Basado en la capacidad del proveedor para proporcionar productos que satisfagan los requisitos de la organización;
 - ii. Basado en el desempeño del proveedor;
 - iii. Basado en el efecto del producto adquirido en la calidad del dispositivo médico;
 - iv. Debe ser proporcional a los riesgos asociados con el dispositivo médico.
- c) La organización debe planificar el seguimiento y la reevaluación de los proveedores. Desempeño de los proveedores en el cumplimiento de los requisitos para el producto adquirido serán supervisados. Los resultados del monitoreo deberán proporcionar una entrada en el proceso de re-evaluación de proveedores.
- d) Deben mantenerse registros de los resultados de la evaluación, la selección, el seguimiento y la re-evaluación de la capacidad o desempeño del proveedor y cualquier acción necesaria que se derive de estas actividades.
- e) Información de las compra: La información de las compras debe describir o referenciar el producto a comprar, incluyendo, cuando sea apropiado:
 - i. Las especificaciones del producto;

- ii. Requisitos para la aceptación del producto, procedimientos, procesos y equipos;
 - iii. Requisitos para la calificación del personal del proveedor;
 - iv. Los requisitos de las buenas prácticas de manufactura.
- f) La información de compra debe incluir un acuerdo escrito de que el proveedor notifique a la organización sobre los cambios en el producto adquirido antes de la implementación de los cambios que afectan a la capacidad del producto adquirido para cumplir los requisitos de compra especificados.
 - g) La organización debe mantener la información de compra relevante en forma de documentos y registros.
 - h) Verificación de los productos comprados: La organización debe establecer e implementar la inspección u otras actividades necesarias para asegurarse de que el producto comprado cumple los requisitos de compra especificados. El alcance de las actividades de verificación se basarán en los resultados de la evaluación de proveedores y será proporcional a los riesgos asociados con el producto adquirido. Cuando la organización o su cliente quieran llevar a cabo la verificación en las instalaciones del proveedor, la organización debe establecer las actividades de verificación y el método pretendido de liberación del producto en la información de compra. Deben mantenerse registros de la verificación.
 - i) Cuando la organización es notificada de cualquier cambio en el producto adquirido, la organización debe determinar si estos cambios afectan a los procesos de diseño y fabricación o al dispositivo médico.

6.2.1.12 Control de los documentos: Los documentos requeridos por el presente manual deben controlarse. Los registros son un tipo especial de documento y deben controlarse de acuerdo con los requisitos indicados en 6.2.1.14. Un procedimiento documentado debe definir los controles necesarios para:

- a) Revisar y aprobar los documentos para su adecuación antes de su emisión;
- b) Revisar, actualizar de ser necesario y volver a aprobar los documentos;
- c) Asegurar que el estado actual de revisión y cambios se identifican en los documentos;

- d) Asegurarse de que las versiones pertinentes de los documentos aplicables están disponibles en los puntos de uso;
- e) Asegurarse de que los documentos permanecen legibles y fácilmente identificables;
- f) Asegurar que los documentos de origen externo, que la organización determina que son necesarios para la planificación y operación de las buenas prácticas de manufactura, son identificadas y se controla su distribución;
- g) Prevenir el deterioro o pérdida de documentos;
- h) Prevenir el uso no intencionado de documentos obsoletos, y aplicarles una identificación adecuada en ellos.

6.2.1.13 La organización debe asegurarse de que los cambios en los documentos son revisados y aprobados ya sea por el responsable de aprobación original u otro personal designado que tenga acceso a los antecedentes pertinentes sobre los cuales puede basar sus decisiones.

6.2.1.14 Control de los registros:

- a) Los registros deben mantenerse para proporcionar evidencia de la conformidad con los requisitos así como de la operación eficaz del sistema de buenas prácticas de manufactura.
- b) La organización debe documentar los procedimientos para definir los controles necesarios para la identificación, el almacenamiento, la seguridad e integridad, recuperación, tiempo de retención y la disposición de los registros.
- c) La organización debe definir y aplicar métodos para proteger la información médica confidencial contenida en los registros de conformidad con los requisitos reglamentarios aplicables.
- d) Los registros deben permanecer legibles, fácilmente identificables y recuperables. Cambios en un registro permanecerán identificables.

6.2.2 Controles en el diseño y en el software

6.2.2.1 En caso que el diseño no sea desarrollado por el centro de salud o laboratorio de impresión, estos deben tener un acuerdo contractual con la empresa diseñadora donde se especifique, además de las responsabilidades, la obligación

de atender a las inspecciones de la Autoridad Nacional de Medicamentos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. La selección de empresa diseñadora debe estar soportada por una evaluación de proveedor, la cual debe ser documentada.

6.2.2.2 La organización debe documentar procedimientos para el diseño y desarrollo.

6.2.2.3 Planificación del diseño y desarrollo: La organización deberá establecer y mantener los planes que describen o hacen referencia a las actividades de diseño y desarrollo y definen la responsabilidad de la aplicación. Los planes deberán identificar y describir las interfaces con diferentes grupos o actividades que proporcionan, o resultar en, entradas para el proceso de diseño y desarrollo.

6.2.2.4 Entradas del diseño: La organización deberá establecer y mantener procedimientos para asegurar que los requisitos de diseño relacionados con un dispositivo son apropiados y abordan el uso previsto del dispositivo, incluyendo las necesidades del usuario y del paciente. Los requisitos de entrada del diseño deberán ser documentados y deben ser revisados y aprobados por personal designado. La aprobación, incluyendo la fecha y firma del personal designado que aprueba los requisitos deberán ser documentadas.

6.2.2.5 Proceso del diseño:

- a) Es importante identificar claramente los parámetros clave del diseño para el dispositivo, incluyendo, pero no limitado a: rango de tamaño y diseño disponible u opciones de configuración.
- b) Dispositivos a medida pueden estar basados en un modelo de plantilla de tamaño estándar que es adaptado a la anatomía de un paciente. Las entradas pueden ser adquiridas a partir de mediciones individuales, la evaluación clínica, imágenes del paciente, o una combinación de los mismos. Las alteraciones en el dispositivo final, y los métodos utilizados para hacer las alteraciones, pueden tener consecuencias directas al paciente. Por lo tanto, es necesario identificar claramente los parámetros del diseño que son clínicamente relevantes, los rangos mínimo y máximo para estos, y cuáles de éstos parámetros pueden ser modificados por ajuste al paciente.

- c) Cualquier software o procedimiento utilizado para realizar modificaciones en el diseño de dispositivos basados en las entradas clínicas deben incluir controles internos que prevengan a los usuarios de exceder las especificaciones del dispositivo preestablecidas y documentados en el registro maestro del dispositivo. Se recomienda que el software de manipulación de diseño identifique la iteración del diseño el cual el usuario está realizando cambios. También debe identificar todos los dispositivos y accesorios médicos que el software de manipulación de diseño esta validado para trabajar.
- d) Procedimientos de producción de diseño deberán contener o hacer referencia a los criterios de aceptación y deben asegurar de que se identifican los resultados del diseño que son esenciales para el correcto funcionamiento del dispositivo.

6.2.2.6 Salidas del diseño:

- a) La organización deberá establecer y mantener procedimientos para definir y documentar los resultados del diseño en términos que permitan una adecuada evaluación de la conformidad con los requisitos de entradas del diseño.
- b) Salidas del diseño deberá ser documentadas, revisadas y aprobadas antes de la liberación. La aprobación, incluyendo la fecha y firma del personal que aprueba la salida, deberá ser documentada.

6.2.2.7 Revisiones del diseño:

- a) La organización deberá establecer y mantener procedimientos para asegurar que las revisiones formales documentadas de los resultados del diseño son planeadas y conducidas en etapas apropiadas del desarrollo del diseño del dispositivo.
- b) Los procedimientos deberán garantizar que los participantes en cada revisión del diseño incluyen representantes de todas las funciones relacionadas y un personal que no tiene responsabilidad directa con la etapa de diseño que está siendo revisada, así como cualquier especialista necesario.
- c) Los resultados de una revisión del diseño, incluyendo la identificación del diseño, la fecha, y el personal que realiza la revisión, deberán ser documentados en el archivo de la historia del diseño (la AHD).

6.2.2.8 La verificación del diseño

- a) La organización deberá establecer y mantener procedimientos para la verificación del diseño del dispositivo. Verificación del diseño deberá confirmar que la producción del diseño cumple con los requisitos de entrada del diseño.
- b) Los resultados de la verificación del diseño, incluyendo la identificación del diseño, métodos, la fecha, y el personal que realiza la verificación, se documentará en el archivo de la historia del diseño (AHD).

6.2.2.9 La validación del diseño

- a) La organización deberá establecer y mantener procedimientos para validar el diseño del dispositivo. La validación del diseño se lleva a cabo bajo condiciones de operación definidas sobre las unidades o lotes iniciales de producción, o sus equivalentes.
- b) La validación del diseño se asegurará de que los dispositivos se ajustan a las necesidades definidas del usuario y usos previstos, e incluirán las pruebas de unidades de producción en condiciones de uso reales o simuladas. La validación del diseño deberá incluir la validación del software y análisis de riesgos, de ser el caso. Los resultados de la validación del diseño, incluyendo la identificación del diseño, métodos, fecha, y el personal que realiza la validación, se documentará en el archivo de la historia del diseño (la AHD).
- c) Se debe realizar pruebas de resistencia mecánica y recoger los datos de la resistencia sobre la anisotropía. Los implantes tienen características de anisotropía por la dirección de la impresión, es necesario realizar una prueba mecánica en base a directrices de examinación reconocidas internacionalmente.
- d) Con respecto a la zona de contacto con el hueso, el impacto que causa la rugosidad de la superficie a la afinidad ósea es grande, por eso es necesario realizar una evaluación de la rugosidad
- e) Se debe realizar evaluación de la equivalencia con los productos existentes. (Composición química, propiedades mecánicas, propiedades de fatiga, resistencia a la corrosión, características de elución)
- f) Evaluar las tensiones residuales luego de la impresión y el impacto sobre la resistencia mecánica. Es necesario tener en cuenta que los objetos que son fabricados por

impresión 3D produce tensiones residuales, especialmente cuando se realiza un post procesamiento, ya que la tensión residual se libera por partes que se generan al momento de este modelado y pueden surgir cambios en su forma.

- g) Los defectos internos (poros, agujeros), variación en la composición fisicoquímica, presencia de impurezas en la mezcla y residuos de material luego de la impresión deben ser previamente identificados con métodos validados y ser reconocidos en el análisis riesgo-beneficio en la salud.
- h) Se debe realizar la evaluación de la seguridad biológica de igual manera que se hace con los dispositivos de fabricación convencionales
- i) Se debe realizar la evaluación de la estabilidad del rendimiento durante el tiempo de vida útil del dispositivo
- j) Se debe realizar la evaluación de que la esterilización no produce cambios en las propiedades químicas ni físicas del dispositivo cuando se utiliza el método de radiación.

6.2.2.10 En caso de que la estructura interna y/o estructura de superficie sean complejas y sean derivadas del proceso de impresión 3D, se debe evaluar la equivalencia de estas características con la de los dispositivos fabricados de forma convencional. En caso no se pueda señalar equivalencia, se debe realizar un experimento animal para descartar anomalía.

6.2.2.11 Transferencia de Diseño: La organización deberá establecer y mantener procedimientos para asegurar que el diseño del dispositivo es traducido correctamente en las especificaciones de producción.

6.2.2.12 Cambios de diseño: Cada organización deberá establecer y mantener procedimientos para la identificación, documentación, validación, verificación, revisión y aprobación de los cambios de diseño antes de su implementación.

6.2.2.13 Archivo de la historia del diseño: La organización deberá establecer y mantener un AHD para cada tipo de dispositivo. El AHD deberá contener o hacer referencia a los registros necesarios para demostrar que el diseño fue desarrollado de acuerdo con el plan de diseño aprobado y los requisitos de los controles de diseño.

6.2.2.14 Flujo de trabajo del software:

- a) La impresión implica la interacción entre varios paquetes de software, a menudo de diferentes fabricantes, lo que requiere que los archivos sean compatibles a través de las diferentes aplicaciones de software utilizadas.
- b) Se recomienda que se examine todas las etapas de conversión de archivos con escenarios simulados del peor caso para asegurarse del desempeño esperado. Los factores que pueden causar errores de conversión inesperados, tales como cambios en el software utilizado, desencadenan la necesidad de revalidación.
- c) Los archivos de dispositivos finales listos para la impresión deben ser mantenidos y almacenados en robustos y estandarizados formatos que son capaces de almacenar la información específica, tales como el formato de archivo de fabricación aditiva (AMF) descrito en el estándar ISO/ASTM 52915 para el formato de archivo fabricación aditiva (AMF). Este formato de archivo debe incluir información del material y la ubicación de las piezas en un volumen de construcción y tienen una alta fidelidad geométrica.
- d) Cuando un diseño de dispositivo digital está finalizado, los procesos preparatorios adicionales son necesarios antes de que el dispositivo pueda ser fabricado de forma aditiva. Esto es comúnmente logrado mediante el software de preparación de construcción. Estos procedimientos deberán ser establecidos y documentados.

6.2.3 Controles en materiales de fabricación

6.2.3.1 Cuando podía esperarse que un material de fabricación pueda tener un efecto adverso sobre la calidad del producto, el fabricante deberá establecer y mantener procedimientos para la utilización y eliminación de dicho material de fabricación para garantizar que se elimina o se limita a una cantidad que no afecta negativamente a la calidad del dispositivo. La eliminación o reducción de este tipo de material de fabricación deberán documentarse.

6.2.3.2 En el proceso de impresión 3D, el material de partida puede someterse a cambios químicos y/o físicos significativos. Como tal, el material de partida puede tener un efecto significativo sobre el éxito del ciclo de construcción, así como en las propiedades del dispositivo final acabado. Es por lo tanto importante documentar la siguiente información

respecto a cada material de partida usado, así como cualquier ayuda de procesamiento, aditivos, y entrecruzadores utilizados:

- a) Identidad por nombre común del material o químico por su nombre común, nombre químico, nombres comerciales, y el número según Chemical Abstracts Service (CAS),
- b) Proveedor del material, y
- c) Especificaciones de los materiales entrantes y certificados de análisis de materiales (CoAs), con los métodos de ensayo utilizados para los COA.

6.2.3.3 Las especificaciones de los materiales entrantes y los métodos de ensayo deben estar basados en la tecnología de impresión utilizada (es decir, especificaciones de materiales serán diferentes para equipos basados en polvo vs de estereolitografía). Ejemplos de especificaciones para tipos de materiales comúnmente usados pueden incluir, pero no se limitan a:

- a) Si el material es un sólido: tamaño de partícula y distribución de tamaño de polvos o diámetro de filamento y tolerancias diametrales para filamentos,
- b) Si el material es un fluido: viscosidad o visco elasticidad, el pH, la fuerza iónica, y la vida de la mezcla,
- c) Si el material es un polímero o mezcla de monómeros: composición, pureza, contenido de agua, fórmula molecular, estructura química, peso molecular, distribución de pesos moleculares, temperaturas de fusión y de punto de cristalización,
- d) Si el material es un metal, aleación de metal o cerámica: composición química y la pureza,

6.2.3.4 Cuando se cambia cualquier especificación del material, el efecto sobre proceso de construcción y el dispositivo final deben ser bien comprendidos y documentados.

6.2.4 Controles en los equipos de impresión 3D

6.2.4.1 La compra del equipo de impresión 3D debe ser resultado de un apropiado proceso de evaluación de proveedores, para tal propósito la organización debe implementar un procedimiento de evaluación de proveedores que especifique como calificar y puntuar tomando en base el cumplimiento con las especificaciones deseadas por la organización.

- 6.2.4.2** La organización debe asegurar que todos los equipos utilizados en el proceso de fabricación cumplen con los requisitos especificados y están adecuadamente diseñados, contruidos, colocados e instalados para facilitar el mantenimiento, ajuste, limpieza y uso.
- 6.2.4.3** Especificaciones de los equipos que son suministrados por fábrica (principio de impresión, potencia del rayo, tamaño del modelado, entre otros) deben ser documentados.
- 6.2.4.4** Programa de mantenimiento. La organización deberá establecer y mantener horarios para el ajuste, limpieza y otras tareas de mantenimiento de equipos de fabricación para asegurar que se cumplan las especificaciones. Las actividades de mantenimiento, incluyendo la fecha y el personal desarrollando las actividades de mantenimiento, deberán ser documentados. Se debe asegurar el cumplimiento del programa de mantenimiento.
- 6.2.4.5** Ajuste: La organización deberá asegurar que cualquier limitación inherente o tolerancias permisibles están visiblemente colocados cerca de los equipos que requieren ajustes periódicos o están fácilmente disponibles para el personal que realiza estos ajustes.
- 6.2.4.6** Equipamiento de inspección, medición y prueba: La organización deberá asegurar que todo el equipamiento de inspección, medición y pruebas, incluido el equipamiento de inspección y pruebas mecánicas, automatizadas o electrónicas son adecuados para su uso propuesto y son capaces de producir resultados válidos.
- 6.2.4.7** La organización deberá establecer y mantener procedimientos para asegurar que el equipo se calibra, inspecciona, comprueba y mantiene de forma rutinaria. Los procedimientos deberán incluir disposiciones para la manipulación, preservación y almacenamiento de los equipos, por lo que su precisión de su uso se mantienen. Se debe documentar estas actividades.
- 6.2.4.8** Calibración: Los procedimientos de calibración deberán incluir límites de exactitud y precisión específicos. Cuando los límites de exactitud y precisión no se cumplen, no habrá disposiciones sobre medidas correctivas para restablecer los límites y para evaluar si hubo algún efecto adverso sobre la calidad del dispositivo. Se documentarán estas actividades.
- a) Los estándares de calibración utilizados para la inspección, medición y ensayo deberán realizarse en conformidad con las normas nacionales o

internacionales. Si las normas nacionales o internacionales no son prácticos o disponibles, el fabricante deberá utilizar un estándar independiente reproducible. Si no existe una norma aplicable, el fabricante deberá establecer y mantener un estándar interno.

- b) Registros de calibración. La identificación del equipo, las fechas de calibración, la persona que realiza cada calibración, y la próxima fecha de calibración deben ser documentadas. Estos registros se muestran cerca de cada equipo o estarán fácilmente disponibles para el personal que utiliza dicho equipo y de las personas responsables de la calibración del equipo.

6.2.5 Controles en las instalaciones y personal

6.2.5.1 Instalaciones:

- a) La organización debe documentar los requisitos de la infraestructura necesaria para lograr la conformidad con los requisitos del producto, evitar confusión y contaminación del producto y asegurar un manejo ordenado del producto. La infraestructura incluye, cuando sea apropiado:
 - i. Edificios y espacio de trabajo suficiente para realizar las operaciones necesarias, evitar confusiones y asegurar un manejo ordenado;
 - ii. Equipamientos de proceso (tanto hardware como software);
 - iii. Servicios de soporte (como los sistemas de transporte, de comunicación o de información).
 - iv. Sistemas de apoyo crítico (sistemas de agua, calefacción, aire acondicionado, gases, entre otros)
- b) La organización debe documentar los requisitos para las actividades de mantenimiento, incluyendo el intervalo de llevar a cabo las actividades de mantenimiento, cuando tales actividades de mantenimiento, o la falta de ellas, pueden afectar a la calidad del producto. En su caso, los requisitos se aplicarán a los equipos utilizados en la producción, el control del ambiente de trabajo y equipamiento de seguimiento y medición. Deben mantenerse registros de dichos mantenimientos.

- 6.2.5.2** La organización debe documentar los requisitos para el ambiente de trabajo necesario para lograr la conformidad con los requisitos del producto. Si las condiciones para el

ambiente de trabajo pueden tener un efecto adverso sobre la calidad del producto, la organización debe documentar los requisitos para el entorno de trabajo y los procedimientos para supervisar y controlar el ambiente de trabajo. La organización debe:

- a) Documentar requerimientos para la salud, la limpieza y el vestimenta del personal si el contacto entre el personal y el entorno del producto o del trabajo podría afectar a la seguridad de los dispositivos médicos;
- b) Garantizar que todo el personal que se requiere para trabajar temporalmente en condiciones ambientales especiales dentro del ambiente de trabajo son competentes o están bajo la supervisión de una persona competente.

6.2.5.3 Control ambiental.

- a) Cuando se podría esperar que las condiciones ambientales puedan tener un efecto adverso sobre la calidad del producto como es el caso de concentración de gases atmosféricos como el oxígeno y la presión atmosférica en la impresión de metales de titanio, el fabricante deberá establecer y mantener procedimientos para controlar adecuadamente estas condiciones ambientales.
- b) Sistemas de control del medio ambiente deberán ser inspeccionados periódicamente para verificar que el sistema, incluyendo el equipo necesario, es adecuado y funciona correctamente. Estas actividades deberán ser documentadas y revisadas.
- c) Las condiciones ambientales dentro del volumen de construcción también pueden afectar la calidad de la parte. Por lo tanto, es crítico establecer y mantener procedimientos para controlar adecuadamente las condiciones ambientales dentro del volumen de construcción.
- d) De ser el caso, la organización debe planificar y documentar los acuerdos para el control de productos contaminados o potencialmente contaminados con el fin de evitar la contaminación del ambiente de trabajo, del personal, o del producto.
- e) Para los dispositivos médicos estériles, la organización debe documentar los requisitos para el control de la contaminación con microorganismos o partículas en

suspensión y mantener la limpieza requerida durante los procesos de montaje o embalaje.

6.2.5.4 Personal: El personal que realiza trabajos que afectan la calidad del producto deben ser competentes con base en la educación, formación, habilidades y experiencia. La organización debe documentar el proceso para el establecimiento de las competencias, la capacitación necesaria, y sensibilización del personal. Además, la organización debe:

- a) Determinar la competencia necesaria para el personal que realiza trabajos que afectan a la calidad del producto;
- b) Proporcionar formación o tomar otras acciones para alcanzar o mantener la competencia necesaria;
- c) Evaluar la eficacia de las medidas adoptadas;
- d) Garantizar que su personal es consciente de la relevancia e importancia de sus actividades y de cómo contribuyen al logro de los objetivos de calidad;
- e) Mantener los registros apropiados de la educación, formación, habilidades y experiencia.

6.2.6 Controles en procesos de producción y post producción

6.2.6.1 La organización deberá desarrollar, dirigir, controlar y supervisar los procesos de producción para asegurarse de que el dispositivo se ajusta a sus especificaciones. Cuando las desviaciones en las especificaciones del dispositivo podrían ocurrir como resultado del proceso de fabricación, el fabricante deberá establecer y mantener procedimientos de control de procesos que describen controles de proceso necesarios para asegurar la conformidad con las especificaciones. Cuando se necesitan controles de proceso, ellos deben incluir:

- a) Instrucciones documentadas, procedimientos operativos estándar (POEs), y métodos que definen y controlan la forma de la producción;
- b) La vigilancia y el control de los parámetros del proceso y las características de los componentes y del dispositivo durante la producción;
- c) El cumplimiento con estándares de referencia o códigos especificados;
- d) La aprobación de los procesos y equipos de proceso; y

6.2.6.2 Proceso de producción:

- a) La colocación y orientación de los dispositivos y componentes dentro del volumen de construcción es parte integral de la calidad de un dispositivo individual o de los componentes, por lo tanto deben estar documentados.
- b) De ser necesario algún material de soporte, se debe documentar la justificación, el análisis del impacto en las dimensiones y propiedades mecánicas y el tipo de material de soporte a utilizar. Asimismo, análisis para decisión de la ubicación y número de materiales de soporte deben ser documentados.
- c) Información sobre cómo se utilizará material de soporte y cómo será procesada deben ser incluidos en el Registro Maestro de Dispositivo (RMD), incluyendo documentos tales como diagramas de flujo de trabajo e instrucciones de trabajo.
- d) La elección del grosor de la capa debe ser documentada, y refleja un equilibrio entre la textura superficial de un dispositivo o componente, la unión, precisión, calidad y la velocidad de impresión.
- e) Es importante mantener la consistencia de la trayectoria construcción entre dispositivos y componentes idénticos. Si se utiliza más de una trayectoria de construcción, cada trayectoria de construcción debe ser documentada. Se recomienda que se evalúe si las diferencias en la trayectoria de construcción afectan significativamente el desempeño de cada componente o dispositivo.
- f) La densidad del relleno de piezas que no son completamente densas (es decir, no es un sólido) debe ser documentado. Si se utiliza una densidad de relleno no sólido, se recomienda identificar si los huecos internos son accesibles o sellados externamente. Si los huecos son sellados, es necesario identificar el fluido o gas que llena los vacíos. El riesgo asociado con la exposición del paciente a los materiales en los huecos debe ser también evaluado.
- g) Parámetros de impresión y las condiciones donde puedan causar impacto en el rendimiento del producto deben ser documentados, y el equipo debe estar calificado para su uso en su lugar de instalación. Los siguientes parámetros deben ser mencionados: Potencia de voltaje, rango de temperatura, diámetro de boquilla,

velocidad de escaneo, ancho del laminado y atmosfera de modelado (en caso pueda ocasionar impacto en el rendimiento del dispositivo, debe describir la concentración de oxígeno y otros gases atmosféricos)

- 6.2.6.3** Cambios en producción y proceso: La organización deberá establecer y mantener procedimientos para cambios en la especificación, método, proceso o procedimiento. Tales modificaciones deberán ser verificados o en su caso validadas antes de la implementación y estas actividades deben ser documentadas.
- 6.2.6.4** Control y monitorización de la impresión 3D: Muestras representativas se pueden utilizar para la monitorización del proceso mediante su inclusión en la ubicación del volumen de construcción que es conocida por tener las salidas del peor caso. Estas muestras representativas o *Test coupons* pueden confirmar que los componentes o dispositivos contruidos en el mismo ciclo de construcción cumplirán con las especificaciones si los test coupons también cumplen con estas especificaciones. Por ejemplo, test coupons se pueden colocar en los bordes del volumen de construcción, si los bordes son conocidos por ser la ubicación con construcciones de menos calidad óptima. También pueden ser colocados aleatoriamente entre los componentes o dispositivos para producir muestras de la calidad de construcción. Datos para demostrar que los test coupons son representativos de los componentes o dispositivos en el proceso deben ser documentados.
- 6.2.6.5** Procesos automatizados. Cuando se utilizan los ordenadores o sistemas de tratamiento automatizado de datos como parte de la producción o el sistema de calidad, el fabricante deberá validar los programas informáticos para el uso previsto de acuerdo con un protocolo establecido. Todos los cambios de software serán validados antes de la aprobación y emisión. Estas actividades de validación y sus resultados deberán ser documentados.
- 6.2.6.6** Reciclaje de materiales: Algunas técnicas de fabricación aditiva (por ejemplo, la fusión en lecho de polvo, estereolitografía) permiten el uso eficiente de la materia prima mediante el reciclaje de los materiales que no están incorporados en el dispositivo (por ejemplo, el polvo no sinterizado o resina sin curar). Sin embargo, el material reutilizado podría estar expuesto a condiciones (por ejemplo, calor, oxígeno, humedad, energía ultravioleta) que pueden

alterar el estado virgen. Por lo tanto, Se recomienda que se describa el proceso de reciclado de material, que puede incluir, pero no se limita a, una descripción de los procesos de reciclado, como el filtrado de material reciclado o la monitorización de cambios en la química, oxígeno o contenido de agua. También se recomienda documentar la evidencia de que el reciclado de material no afecta adversamente el dispositivo final. Esto puede incluir una evaluación del protocolo de reciclaje mediante la realización de estudios sobre el efecto de reciclado de material sobre las propiedades del dispositivo acabado final.

6.2.6.7 Procesos de post-procesamiento:

- a) El desempeño del dispositivo final y las propiedades del material pueden ser afectados por etapas de post-procesamiento después de la impresión 3D (es decir, etapas de fabricación que se producen después del proceso de impresión). Estos pasos pueden ir desde la limpieza del exceso de material de partida del dispositivo, el recocido del dispositivo para aliviar el estrés residual y el mecanizado final. Todas las etapas de post-procesamiento deben ser documentadas y deben incluir una discusión de los efectos del post-procesado sobre los materiales utilizados y el dispositivo final. Se recomienda que se identifique los efectos potencialmente perjudiciales del post-procesamiento y describir mitigaciones implementadas.
- b) Los dispositivos que están destinados a aplicaciones donde la fatiga es un factor que puede requerir acabado superficial o rugosidad mínima para reducir la posibilidad de falla. La rugosidad de superficie deseada a menudo puede ser conseguida a través de varias etapas de post-procesamiento (por ejemplo, pulido mecánico); sin embargo, espacios difíciles de alcanzar pueden permanecer en el mismo estado. Estos espacios deben ser evaluados por sus efectos sobre el desempeño mecánico (incluyendo la fatiga) del dispositivo o componente.

6.2.6.8 Limpieza y esterilización:

- a) La impresión 3D facilita la creación de dispositivos con geometrías complejas, además, permiten la creación más rápida de estructuras porosas que los procesos de

fabricación tradicional, lo que podría dar lugar a una mayor suciedad de esas estructuras porosas. Por lo tanto, la validación de procesos de limpieza y esterilización deben considerar la geometría compleja del dispositivo bajo las condiciones del peor caso.

- b) El material de soporte que es removido físicamente puede dejar defectos superficiales que deben ser abordados en la fase de post-procesamiento. El material de soporte que se extrae químicamente puede dejar residuos sobre o dentro del dispositivo o componente construido. Procesos de limpieza deben garantizar que los residuos se eliminen.
- c) Dado que el material residual de fabricación puede afectar negativamente el desempeño del dispositivo, se debe describir cómo el proceso de limpieza utilizado asegura la eliminación adecuada de materiales residuales de fabricación como parte del proceso de validación de limpieza. Tener en cuenta que para geometrías complejas y volúmenes atrapados, pruebas destructivas pueden ser necesarias para validar adecuadamente el método de limpieza. Además, se recomienda el uso de dispositivos acabados finales para validación del proceso de limpieza, y dispositivos acabados finales después de que han pasado el proceso de limpieza para la validación del proceso de esterilización.
- d) Para los dispositivos fabricados con impresión 3D, sólo los dispositivos que son limpiados de materiales de fabricación deben ser proporcionados al usuario final. Se recomienda que incluya información que indique que el dispositivo se limpia de materiales de fabricación antes de ser proporcionado para el usuario final. Además, debido a los retos que plantea la geometría compleja de algunos dispositivos impresos, se debe considerar la esterilización del dispositivo antes de proporcionarlo al usuario final.
- e) Si la impresión 3D de un dispositivo médico reutilizable implica el reprocesamiento en centros de salud, se recomienda la inclusión de instrucciones de reprocesamiento en su etiquetado de dispositivo.

6.2.6.9 Proceso de etiquetado: La organización deberá establecer y mantener procedimientos para controlar las actividades de etiquetado. Las etiquetas se deben imprimir y aplicar de

forma que permanecen legibles y colocadas en condiciones habituales para su procesamiento, almacenamiento, manipulación, distribución, y utilización apropiada.

6.2.6.10 Proceso de envasado: La organización deberá garantizar que los envases de dispositivos y contenedores de transporte están diseñadas y construidas para proteger el dispositivo de alteración o daño durante las condiciones habituales de procesamiento, almacenamiento, manipulación y distribución.

- a) Cada dispositivo paciente-específico debe estar marcado o tiene que estar acompañada de etiquetado médico incluido en el paquete para identificar el:
 - i. Identificador del paciente,
 - ii. Detalles que permitan identificar el uso, tales como la localización anatómica (por ejemplo, guía distal del fémur izquierdo quirúrgica), y
 - iii. Iteración final del diseño o la versión utilizada para producir el dispositivo.

Pueden suceder eventos donde el paciente ha experimentado reducción o aumento del área afectada durante el lapso de la formación de imágenes y la cirugía, esto puede afectar al rendimiento del dispositivo, por lo tanto se recomienda que se incluya una medida de precaución en su etiquetado para cambios anatómicos potenciales antes del procedimiento quirúrgico.

6.2.6.11 Validación de procesos:

- a) Cuando los resultados de un proceso no pueden ser verificados completamente por inspección y posterior prueba, el proceso deberá ser validado con un alto grado de seguridad y aprobado de acuerdo con los procedimientos establecidos. Las actividades y los resultados de la validación, incluyendo la fecha y firma del personal que aprueba la validación se documentarán.
- b) La organización deberá establecer y mantener procedimientos para el seguimiento y control de los parámetros de proceso para procesos validados con el fin de asegurar que los requisitos especificados se siguen cumpliendo.
- c) La organización deberá asegurar que los procesos validados son realizados por personal cualificado.

- d) Para procesos validados, los métodos y los datos de monitorización y control, la fecha de desarrollo y el personal que lo ejecutó.
- e) Cuando se producen cambios o desviaciones del proceso, el fabricante deberá revisar y evaluar el proceso y desarrollar revalidación de ser necesario. Se deben documentar estas actividades.
- f) El conocimiento de cómo la variabilidad de cada parámetro de entrada y la etapa de procesamiento que afecta al dispositivo acabado o componente final es crítico para garantizar la calidad de la pieza. La validación de procesos deben llevarse a cabo para asegurar y mantener la calidad de todos los dispositivos y componentes construidos en un ciclo de construcción, entre ciclos de construcción, y entre equipos, donde los resultados de un proceso (es decir, las especificaciones de salida) no pueden ser verificados en su totalidad por subsiguiente inspección y ensayo. El software también debe ser validado según su uso previsto de acuerdo a un protocolo establecido (es decir, el flujo de trabajo del software)
- g) Los métodos de ensayo utilizados para la monitorización y control de procesos deben ser validados. Por ejemplo, el análisis que debe llevarse a cabo para confirmar que los test coupons utilizados son representativos del dispositivo acabado o componente final y representativo de ciertas áreas dentro del volumen de construcción.
- h) Un componente o dispositivo no conforme en un ciclo de construcción pueden no necesitar también el rechazo de todos los dispositivos o componentes dentro de ese ciclo de construcción. Los criterios para determinar si se debe rechazar un único dispositivo o componente, o de toda la construcción, deben establecerse antes de la prueba.
- i) Los cambios del proceso de fabricación o desviaciones del proceso pueden desencadenar la necesidad de revalidación, y estos cambios o desviaciones deben ser identificados para cada proceso.
- j) Se recomienda que muestras representativas sean utilizadas para la validación del proceso, se debe identificar las condiciones de peores casos en el proceso de fabricación (por ejemplo, los peores casos de orientación y localización en el volumen de construcción).

6.2.7 Actividades de aceptación

6.2.7.1 Aceptación de dispositivos recibidos, en proceso y dispositivos acabados.

- a) La organización deberá establecer y mantener procedimientos para las actividades de aceptación. Actividades de aceptación incluyen inspecciones, pruebas u otras actividades de verificación.
- b) Registros de aceptación: La organización deberá documentar las actividades de aceptación requeridos por esta parte. Estos registros deben incluir:
 - i. Las actividades de aceptación realizadas;
 - ii. Las fechas que se llevan a cabo actividades de aceptación;
 - iii. Los resultados;
 - iv. La firma del personal que desarrolla las actividades de aceptación; y
 - v. De ser el caso, el equipo utilizado. Estos registros deben ser parte del registro histórico del dispositivo.

6.2.7.2 Estado de aceptación: La organización deberá identificar por medios adecuados el estado de aceptación del producto, para indicar la conformidad o no conformidad del producto con criterios de aceptación. La identificación de la condición de aceptación se mantiene a lo largo de la fabricación, envasado, etiquetado, instalación, y mantenimiento del producto para asegurar que únicamente los productos que han pasado las actividades de aceptación requeridas se distribuyen, usan o instalan.

6.2.7.3 Actividades de aceptación son esenciales para el control de procesos. Muchas tecnologías de impresión 3D pueden producir más de un dispositivo o componente de forma simultánea en diferentes lugares dentro del volumen de construcción. Estos dispositivos o componentes pueden ser copias de un solo diseño o de diseños diferentes. Esto plantea un desafío único para garantizar repetitividad y consistencia dentro de un ciclo de construcción y en lotes. Algunas de las actividades de aceptación para dispositivos o componentes individuales pueden ser realizadas a través de evaluación no destructiva (END, por sus siglas en inglés). Específicamente, las técnicas END se pueden utilizar para la verificación de la geometría, micro estructura, y algunas características de desempeño. Las técnicas incluyen, pero no se limitan a: Ultrasonido, Tomografía computarizada (TC) o micro-CT, Rayos X (en los casos en que la geometría es

simple), Microscopía con-focal, e Imágenes híper espectrales.

6.2.7.4 Realizar la evaluación de la resistencia mecánica del producto final. Para poder realizar la evaluación adecuadamente, se puede hacer uso de la evaluación de tensión mecánica con el método de los elementos finitos (FEA: Análisis de elementos finitos, por sus siglas en inglés). Para una estructura interna o de la superficie compleja es obligatorio hacer uso de FEA para la evaluación.

6.2.7.5 Algunas técnicas no son adecuadas para algunos materiales o diseños. El Comité ASTM sobre pruebas no destructivas ha publicado protocolos de pruebas generales END y el Comité de ASTM sobre tecnologías de fabricación aditivas ha desarrollado protocolos específicos para la impresión 3D. Si una técnica END se utiliza en la validación del proceso o actividades de aceptación, la elección de las técnicas deben ser discutidas y documentadas.

6.2.8 Control de productos no conformes, acciones correctivas y acciones preventivas

6.2.8.1 La organización debe asegurar que los productos que no cumplan con los requisitos, se identifican y controlan para prevenir su uso o entrega no intencional. La organización debe documentar un procedimiento para definir los controles, las responsabilidades y autoridades para la identificación, documentación, segregación, evaluación y el tratamiento de los productos no conformes. La evaluación de la no conformidad deberá incluir una determinación de la necesidad de una investigación y notificación de cualquier agente externo responsable de la no conformidad.

6.2.8.2 Actas de la naturaleza de las no conformidades y de cualquier acción tomada posteriormente, incluyendo la evaluación, cualquier investigación y la justificación de las decisiones serán mantenidos.

6.2.8.3 Acciones de respuesta ante los productos no conformes detectados antes de la entrega: La organización debe tratar los productos no conformes mediante una o más de las siguientes maneras:

- a) Tomando acciones para eliminar la no conformidad detectada;
- b) Tomando acciones para impedir su uso o aplicación originalmente previsto;

c) Autorizando su uso, liberación o aceptación bajo concesión.

6.2.8.4 La organización debe asegurarse de que el producto no conforme es aceptado por la concesión, si se proporciona la justificación, se obtiene la aprobación y se cumplan los requisitos reglamentarios aplicables. Deben mantenerse registros de la aceptación por parte de la concesión y la identidad de la persona que autoriza la concesión.

6.2.8.5 Acciones de respuesta ante un producto no conforme detectado después de la entrega: Cuando se detecta un producto no conforme después de la entrega o ha comenzado su uso, la organización debe tomar acciones apropiadas a los efectos, o efectos potenciales, de la no conformidad. Deben mantenerse registros de las acciones tomadas.

6.2.8.6 Acciones correctivas y acciones preventivas: La organización deberá establecer y mantener procedimientos para la implementación de acciones correctivas y preventivas. Los procedimientos incluirán requisitos para:

- a) Procesos, operaciones de trabajo, las concesiones, los informes de auditoría de la calidad, los registros de calidad, registros de servicios, análisis de quejas, productos devueltos, y otras fuentes de datos de calidad para identificar las causas existentes y potenciales de los productos no conformes, u otros problemas de calidad. metodología estadística apropiada se emplea cuando sea necesario para detectar problemas de calidad recurrentes;
- b) La investigación de la causa de no conformidades relativas al producto, los procesos y el sistema de calidad;
- c) La identificación de la acción(es) necesarios para corregir y prevenir la recurrencia de los productos no conformes y otros problemas de calidad;
- d) Verificación o validación de las medidas correctivas y preventivas para garantizar que dicha acción es efectiva y no afecta adversamente el dispositivo de acabado;
- e) Cambios de ejecución y registro en los métodos y procedimientos necesarios para corregir y prevenir los problemas de calidad detectados;
- f) Asegurar que la información relacionada con los problemas de calidad o producto no conforme se difunde a los directamente responsables de garantizar la calidad

de dicho producto o la prevención de este tipo de problemas; y

- 6.2.8.7** La presentación de información relevante sobre los problemas de calidad identificados, así como las acciones correctivas y preventivas, para la revisión por la dirección.

7. Responsabilidades

El Ministerio de Salud a través de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) como Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM), es responsable de verificar en las organizaciones el cumplimiento de las disposiciones contenidas en el presente manual.

Los laboratorios nacionales, centros médicos y empresas diseñadoras que utilizan la impresión 3D para diseñar y/o fabricar dispositivos médicos implantables hechos a medida son responsables de la aplicación del presente manual en lo que les corresponda.

V. DISCUSIÓN

1. Los requerimientos propuestos para el proceso de diseño y software, ubicados en las cláusulas del 6.2.2.1 al 6.2.2.13 del manual propuesto, se alinea a los requisitos básicos exigidos por la norma internacional ISO 3485 sobre gestión de calidad en dispositivos médicos, la guía “Controles en el Proceso de Diseño” de la Global Task Harmonization Force (GHTF) y también enfatiza aspectos particulares de la impresión 3D de dispositivos médicos implantables en la cláusula 6.2.2.9 “Validación del diseño” y 6.2.2.13 “Flujo de trabajo del software” puesto que son puntos críticos donde se desarrollan todas las pruebas requeridas para asegurar que el dispositivo implantable cumplirá su uso provisto de forma segura y eficaz. Los controles para estos puntos críticos particulares se alinea a la guía “Consideraciones técnicas para dispositivos fabricados aditivamente” de la FDA y a la guía “Guía para la evaluación del desempeño de Implantes ortopédicos empleando tecnología de fabricación tridimensional” de la PDMA. A nivel latinoamericano aún no hay un manual o guía aplicable a la fabricación de implantes por impresión 3D para realizar la comparación con los controles propuestos, sin embargo, debido a que estos controles propuestos están en base a requisitos de países de alta vigilancia sanitaria, pueden considerarse válidos para aplicarlas en el país.
2. Los requerimientos propuestos para el material, ubicados en las cláusulas del 6.2.3.1 al 6.2.3.4 del manual propuesto, plantean controles a partir de aspectos particulares de la impresión 3D que se alinean a lo solicitado en la guía “Consideraciones técnicas para dispositivos fabricados aditivamente” de la FDA y a la guía “Guía para la evaluación del desempeño de Implantes ortopédicos empleando tecnología de fabricación tridimensional” de la PDMA. Adicional a esto, se recogió aportes de la industria de impresión 3D como las especificaciones a tener en cuenta según el tipo de material (fluido, polvo de metal o de plástico). Sin embargo, debido a la diversidad de materiales disponibles para la variedad de equipos para impresión 3D, se puede plantear a largo plazo un reajuste de la regulación debido a la cantidad de conocimiento que se obtendrá de los estudios de cada combinación material-equipos.
3. Los requerimientos propuestos para los equipos de impresión 3D, ubicados en las cláusulas del 6.2.4.1 al 6.2.4.8 del manual propuesto, se alinean a la regulación de buenas prácticas de manufactura de la FDA y de la CFDA, sin embargo, se resalta la exigencia de realizar una apropiada evaluación de proveedores puesto que en el mercado existe mucha variedad de equipos de impresión 3D que no están destinadas a la fabricación de dispositivos o no tienen la capacidad o la resolución deseada para tal fin. Otras exigencias, no menos importantes, y que están presentes en los manuales existentes de buenas prácticas de manufactura son los mantenimientos

preventivos y la calibración necesarios para el mantenimiento de los parámetros validados para la impresión de dispositivos implantables.

4. Los requerimientos propuestos para la instalación y el personal, ubicados en las cláusulas del 6.2.5.1 al 6.2.5.5 del manual propuesto, son particularmente necesarios por ser dispositivos implantables a comparación de otros tipos de dispositivos que no requieren ningún control para la instalación o el personal debido al poco impacto en la seguridad final. Estos requisitos propuestos se alinea a la regulación de buenas prácticas de manufactura de la FDA y a la guía de inspección de la administración china de alimentos y medicamentos (CFDA). Comparando los controles propuestos para implantables impresos con los aplicables actualmente para implantables por fabricación tradicional, existe mayor exigencia respecto al control atmosférico (gases, presión) y las competencias requeridas por el personal por tener un impacto grande en el producto final según aportes de investigaciones del Departamento de Cirugía Otorrinológica de la Universidad de Michigan y de los Laboratorios de Mecánica de Sólidos, de desarrollo funcional y uso del dispositivo de la FDA. Debido a que los controles propuestos están alineados a regulaciones de alta vigilancia sanitaria como Estados Unidos y China, pueden considerarse válidos para asegurar la mitigación en la impresión de dispositivos implantables en el país.
5. Los requerimientos propuestos para los procesos de producción y post-procesamiento, ubicados en las cláusulas del 6.2.6.1 al 6.2.6.12 del manual propuesto, contemplan controles especiales tales como controles en la reutilización de materia prima, consideraciones de esterilización para implantes impresos con material plástico, limpieza de estructuras internas y superficiales complejas, revalidación en cualquier cambio del proceso de fabricación o en cualquier parámetro de fabricación, que no se especifican en los manuales de buenas prácticas de manufactura existentes para dispositivos fabricados tradicionalmente debido a la particularidad del proceso de impresión 3D. Estos controles especiales fueron recogidos de las guías “*Consideraciones técnicas para dispositivos fabricados aditivamente*” de la FDA y la guía “*Guía para la evaluación del desempeño de Implantes ortopédicos empleando tecnología de fabricación tridimensional*” de la PDMA y también se alinean al aporte de las investigaciones del Departamento de Cirugía Otorrinológica de la Universidad de Michigan y de los Laboratorios de Mecánica de Sólidos, de desarrollo funcional y uso del dispositivo de la FDA por lo que pueden ser requerimientos válidos por estar basados en experiencia técnica.

VI. CONCLUSIONES

1. Mediante el presente trabajo se proporciona a la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) una propuesta de Manual de Buenas Prácticas de Manufactura aplicable a dispositivos médicos implantables hechos a medida fabricados por impresión 3D, la cual establece las consideraciones y exigencias que deben cumplir los centros de salud o empresas de diseño y/o impresión 3D, quienes poseen el rol de fabricantes, para asegurar la condición de calidad, eficacia y seguridad en la salud de sus dispositivos.
2. La presente propuesta proporciona los controles que deben cumplir los centros de salud para que puedan cumplir apropiadamente el rol de fabricante de dispositivos médicos y puedan cubrir su necesidad de proveer dispositivos médicos a sus pacientes de manera más eficiente y bajo estándares de calidad.
3. La aplicabilidad y alcance de los requerimientos de este manual estará ligada a las actividades que realice el laboratorio o centro médico. Si un centro médico no realiza actividades de diseño, está exento de cumplir los requerimientos de controles del diseño; si un laboratorio solo realiza actividad de diseño entonces está exento de cumplir con los controles de procesos de producción. Esta y otras justificaciones de no cumplimiento deben estar documentadas y disponibles a cualquier inspección de la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM).

VII.RECOMENDACIONES

1. La tecnovigilancia juega un rol muy importante para la recolección de información de seguridad de estos dispositivos médicos cuando estos ya se encuentran disponibles en el mercado para su comercialización. Los incidentes adversos reportados conllevan a la toma de acciones correctivas por parte de los fabricantes, por lo tanto, la pronta implementación de la tecnovigilancia por parte de la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) es solicitada en este espacio.
2. Es necesario que la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) posea mayor capacidad de flexibilidad en su regulación para que pueda moverse a la velocidad de las innovaciones de la industria de dispositivos médicos.
3. La Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) debe evaluar la implementación de un procedimiento administrativo para las solicitudes de importación y comercialización de equipos de impresión 3D destinadas a la fabricación de dispositivos médicos. Estos procedimientos deberán estar reflejadas en su texto único de procedimientos administrativos. Los importadores deben demostrar que las impresoras son nuevas y no repotenciadas.
4. La Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) debe trabajar en conjunto con institutos de investigación dedicadas a la impresión 3D de prototipos de dispositivos, como es el caso de los Fab Labs, para poseer información técnica de primera mano y poder tener mayor entendimiento de esta nueva tecnología. De igual forma, se recomendaría la fomentación de alianzas y adquisiciones de impresoras 3D en las Facultades de Farmacia del Perú para la implementación de un curso de fabricación por impresión 3D, para aprender de una manera accesible los aspectos relacionados al diseño y fabricación de dispositivos médicos.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chae Michael. Emerging Applications of Bedside 3D Printing in Plastic Surgery. Front Surg. [Online].; 2015 [cited 2015 Noviembre 20. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4468745&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
2. Steve Pollack. 3D Printing : What we know and what we don' t. [Online].; 2014 [cited 2015 Setiembre 30. Available from: <http://www.abiakron.org/sites/default/files/assets/docs/Steve%20Pollack%2010-22-2014%20Event%20Presentation.pdf>.
3. Lee Ventola. Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses. P T. [Online].; 2014 [cited 2015 Noviembre 25. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4189697&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
4. Organización Internacional de Estandarización. Dispositivos médicos-Sistemas de Gestión de Calidad – Requerimientos para propósitos regulatorios. Segunda Edición. Switzerland. 2003..
5. Ramaley Grant. Will Global Medical Device Trade Improve With Accredited ISO 13485 Certification?. [Online].; 2011 [cited 2016 Setiembre 30. Available from: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=18&ved=0ahUKEwig-rqHrcnQAhXGPCYKHQQsBmk4ChAWCFEwBw&url=http%3A%2F%2Fwww.raps.org%2FWorkArea%2FDownloadAsset.aspx%3Fid%3D4118&usq=AFQjCNGHttEmLrqrLHWXIDf5UWjN-Vhr5w&sig2=eMR-gmMlqzRG4HXvCsL-Uw&c>.
6. International Accreditation Forum. IFA. [Online].; 2013 [cited 2016 Octubre 10. Available from: <http://www.iaf.nu/articles/Br ISO 13485 Framework Quality Regulations/322>.
7. TÜV SÜD. ISO 13485 Quality Management System for Medical Devices. [Online].; 2015 [cited 2016 Setiembre 10. Available from: http://www.tuv-sud.com/industry/healthcare-medical-device/quality-management-quality-control-for-medical-devices/iso-13485-quality-management-system-for-medical-devices#tab_1397654991942659403714.
8. Global Task Harmonization Force. Design control guidance for medical device manufacturers, 1997.
9. Food and Drug Administration. Additive Manufacturing of Medical Devices Public Workshop. In Additive Manufacturing of Medical Devices Public Workshop. Florida; 2014:330.
10. Food and Drug Administration. Questions Prepared for and Derived from the FDA Additive Manufacturing Workshop. [Online].; 2014 [cited 2015 Setiembre 28. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/NewsEvents/WorkshopsConferences/UCM421656.pdf>.
11. Celeste Letourneau. 3D Printing of Medical Devices: When a Novel Technology Meets Traditional Legal Principles. [Online].; 2015 [cited 2015 Octubre 15. Available

from: http://www.reedsmith.com/files/Publication/130448b9-7565-4295-a697-5c5d7c6eb516/Presentation/PublicationAttachment/9ba9b53c-2009-488d-ba91-5cc5a19a38f7/3d-printing-white-paper_79444049.pdf.

12. Food and Drug Administration. Technical Considerations for Additive Manufactured Devices. [Online].; 2016 [cited 2016 Junio 29. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm499809.pdf>.
13. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Guidance to Performance Assessment of Orthopedic Implants Using 3D Printing Technology. Japón, 2015.
14. Comisión Europea. Directiva 93/42/EEC del Consejo Europeo relativa a los Dispositivos Médicos. Bruselas, 1993.
15. European Commission. Guidance Note for Manufacturers of Custom-Made Medical Devices. Bruselas, 2009.
16. Swissmedic. 3D printers as medical devices. [Online].; 2016 [cited 2016 octubre 12. Available from: https://www.google.com.pe/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwi76cKN0c_QAhVIQCYKHcZgCcQQFggZMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.swissmedic.ch%2Fmedizinprodukte%2F02635%2F02645%2Findex.html%3Flang%3De%26download%3DnHzLpZeg7t%2Clnp6l0NTU042l2Z6ln1ad1.
17. Morrison Raul. Regulatory Considerations in the Design and Manufacturing of Implantable 3D-Printed Medical Devices. [Online].; 2015 [cited 2015 Diciembre 20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26243449>.
18. Montmartin Michael. L'impression 3D à l'hôpital: quelle réglementation en France? [Online].; 2015 [cited 2015 Diciembre 19. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213653315000737>.
19. Christensen Andy. Perspectives on Pre-Printing Considerations. [Online].; 2014 [cited 2016 abril 15. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/NewsEvents/WorkshopsConferences/UCM418394.pdf>.
20. Cobb Jon. Perspectives on Printing Considerations. [Online].; 2014 [cited 2016 abril 15. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/NewsEvents/WorkshopsConferences/UCM418396.pdf>.
21. Bullemer Martin. Perspectives on Pre-Printing Considerations. [Online].; 2014 [cited 2016 abril 15. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/NewsEvents/WorkshopsConferences/UCM418392.pdf>.

IX. ANEXO

EJEMPLO APLICATIVO

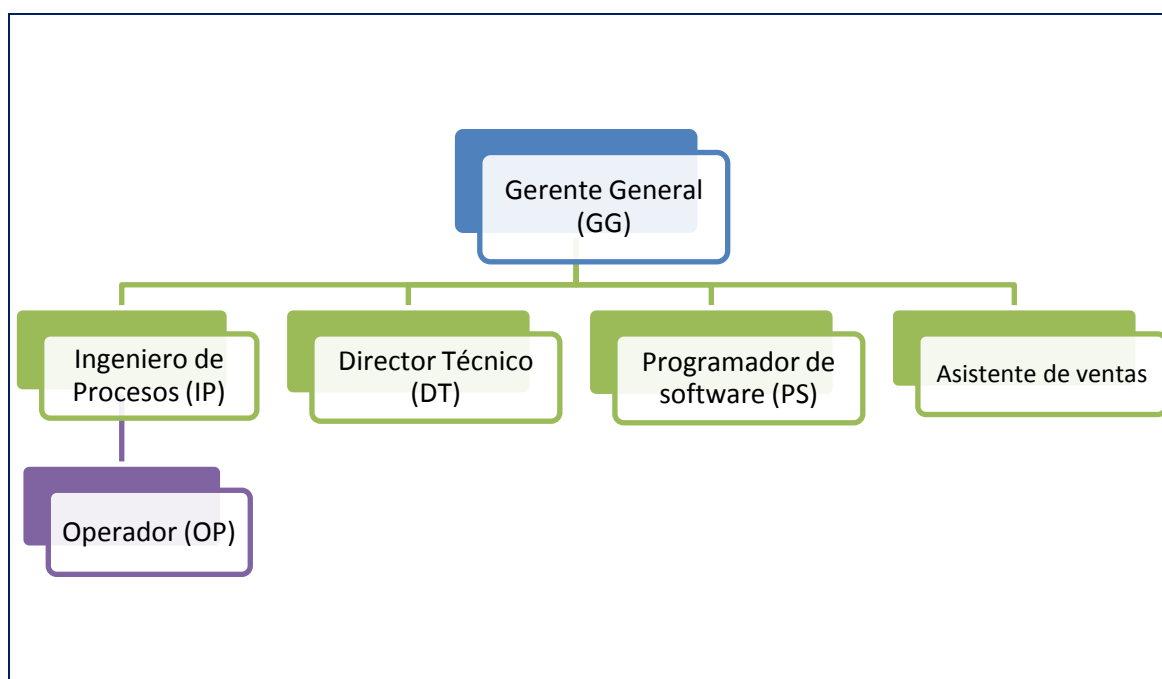
Con el propósito de ilustrar, a manera de ejemplo, la aplicación de esta propuesta de manual de buenas prácticas en una empresa nacional se mostrará a continuación información y bosquejos de procedimientos y formatos pertenecientes a una empresa imaginaria.

Debido a que cierta información correspondiente al diseño y fabricación es de carácter restringido en cualquier medio, esta documentación solo se ciñe a aspectos generales recolectados de bibliografía disponible y, cuando se requirió detallar algunas metodologías o instructivos de trabajo que requieren de un conocimiento muy técnico, se hizo referencia a documentación adicional que no se mostrará en este anexo.

RESUMEN EJECUTIVO DE LA EMPRESA

La empresa nacional de razón social *3D implants* ha implementado un sistema de calidad que cumple con los requerimientos de la Propuesta de MANUAL DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA APLICABLE A DISPOSITIVOS MÉDICOS IMPLANTABLES HECHOS A MEDIDA FABRICADOS POR IMPRESIÓN 3D. Para tal fin *3D implants* tuvo que identificar roles dentro de la empresa e implementar documentación tales como procedimientos y formatos que le permitan controlar los procesos relacionados a la impresión 3D. Dentro del alcance de sus actividades, *3D implants* se dedica al diseño, fabricación por impresión 3D y venta de dispositivos implantables.

Organigrama de *3D implants*



Perfiles y Funciones

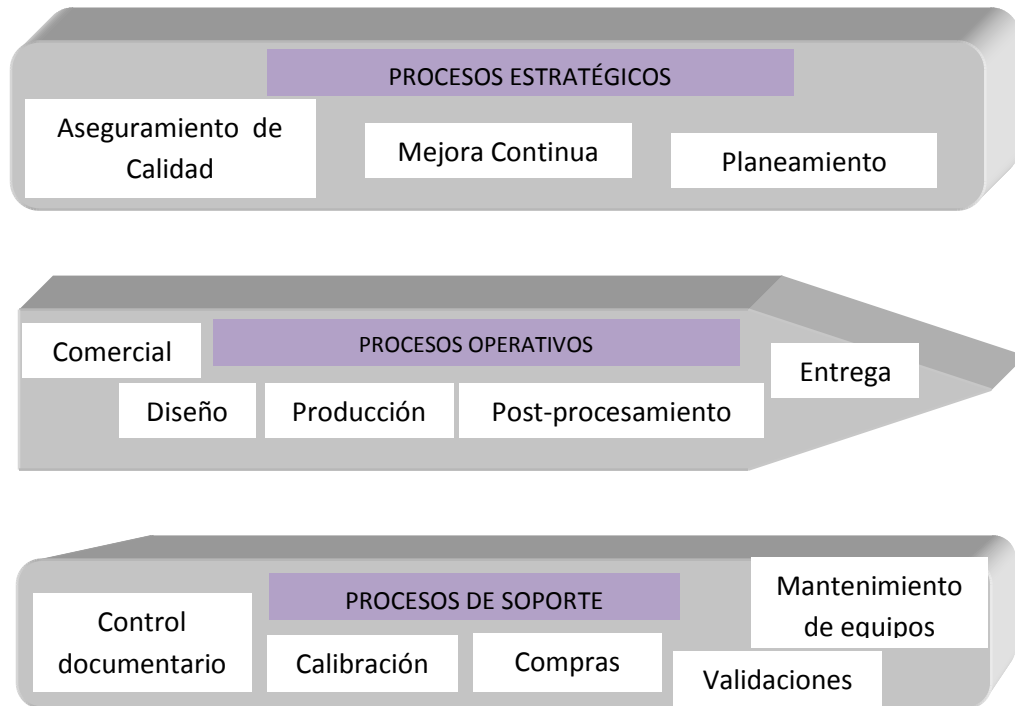
Tomando como referencia la figura anterior, los roles involucrados en el sistema de buenas prácticas de manufactura son:

	Perfil	Funciones
GG	Profesional con habilidades gerenciales y experiencia en asuntos comerciales en el sector salud.	<ul style="list-style-type: none">• Proveer los recursos necesarios para la implementación y mantenimiento de las buenas prácticas de manufactura.• Proveer los recursos necesarios para la venta a los centros de salud.• Implementar la estrategia del negocio, políticas, objetivos, misión y visión de la empresa.
IP	Ingeniero especialista en implementación de procesos, incluyendo la Calificación de instalación (IQ), Calificación de Operación (OQ) y Calificación del	<ul style="list-style-type: none">• Supervisar la instalación de equipos y documentos (IQ).• Desarrollar, dirigir y documentar las OQs.• Desarrollar, realizar y documentar las PQ.• Organizar el área de trabajo de acuerdo con

	Desempeño (PQ)	<p>el flujo de proceso.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Establecer rutinas en polvo. • Determinar los requisitos de post-procesamiento. • Crear flujo del proceso. • validaciones de limpieza conducta. • Desarrollar un proceso para eliminar las estructuras de apoyo. • Desarrollar una base de datos controlada para proyectos de construcción aprobados.
DT	Profesional de la salud titulado y colegiado, con experiencia profesional mínima de 2 años en la Industria de Dispositivos Médicos y gestión de calidad.	<ul style="list-style-type: none"> • Liderar la implementación de las buenas prácticas de manufactura • Mantener actualizado los reportes de seguridad y eficacia de los dispositivos médicos implantables fabricados. • Supervisar el cumplimiento de procedimientos y correcto llenado de formatos • Mantener el cumplimiento de la empresa con otras disposiciones regulatorias aplicables • Liderar las evaluaciones de proveedores
PS	Ingeniero de sistemas especialista en software de uso clínico y de creación de diseños.	<ul style="list-style-type: none"> • programa construcciones. • Desarrollar la estructura de soporte necesario en colaboración con el ingeniero de proceso. • Mantener revisiones de los proyectos de construcción
OP	Persona física y mentalmente apta para poder desarrollar actividades operativas que requieren esfuerzo	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar y documentar las actividades de mantenimiento preventivo. • Configuración el equipo para cada generación. • Recuperar la construcción completada. • Recuperar el polvo no utilizado. • Mantener la limpieza en el área de trabajo. • Mantener la humedad baja en el área de trabajo. • Documentar trabajos en un registro. • Segregar e identificar los coupons. • Mantener la integridad de polvo.

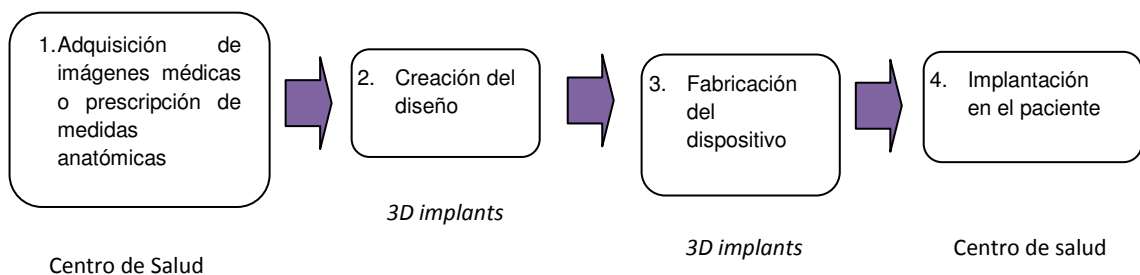
Mapa de procesos

Los parámetros de calidad de los procesos operativos dependerán del tipo de impresora, el material y el dispositivo a imprimir. En la siguiente figura se muestra un bosquejo de mapa de procesos correspondiente *3D implants*.



Cadena de abastecimiento de implantes hechos a medida

En la siguiente figura se esquematiza la interrelación de *3D implants* como proveedor en servicios de diseño y fabricación de implantes hechos a medida dentro de la cadena de abastecimiento de implantes hechos a medida para los centros de salud:



Distribución interna de 3D implants




Leyenda:

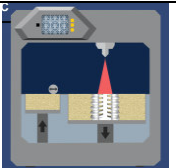
IM3D: Equipo de impresión 3D

SW: Computador con software para diseño

EtO: Equipos de esterilización por EtO

AB: Mesas para airblasting

 : Otros (escritorios, tableros, mostradores, mesas)

	PROCEDIMIENTO		PRO-3DIMPR-001
	CONTROLES DEL DISEÑO		Edición N° 01
			Página 1 de 3

Realizado por:	OABS	Programador de Software	Fecha de emisión:
Revisado por:	JJCR	Director técnico	09/03/2017
Aprobado por:	KJNG	Gerente General	Fecha de vigencia:
			09/04/2017

OBJETIVO:

Establecer el procedimiento para el proceso del diseño y sus controles aplicables

1. REFERENCIAS:

- Estándar Internacional ISO 13485:2015 sobre Requisitos de Gestión de la Calidad aplicable a Requisitos Regulatorios de Dispositivos Médicos
- Guía "Controles del Diseño" de la Global Harmonization Task Force
- Manual de Buenas Prácticas de Manufactura aplicable a Dispositivos Médicos Implantables hechos a medida por Impresión 3D

2. DEFINICIONES Y SIGLAS:

- TBS: Férula Traqueobronquial
- TBM: Traqueobroncomalacia
- Entradas del diseño: Requerimientos de un dispositivo que son usados como base para el diseño del dispositivo. Típicamente agrupados en requerimientos funcionales, requerimientos de desempeño, y requerimientos de interface.
- Proceso del diseño: El proceso de traducir un concepto de diseño en un prototipo funcional.
- Salidas del diseño: Los resultados del esfuerzo del diseño en cada fase del proceso del diseño y en el final del proceso del diseño.
- Verificación del diseño: Proceso de revisar en cada etapa del proceso de diseño si las salidas del diseño cumplen los requerimientos de entrada. Si los datos de las salidas están dentro del rango aceptable establecido por las entradas del diseño. El concepto del diseño es verificado.
- Validación del diseño: Establecer mediante evidencias objetivas que las especificaciones del dispositivo final cumplen las necesidades del usuario y uso previsto.

3. RESPONSABILIDADES

- El Director técnico es responsable de mantener actualizada la evaluación bibliográfica para recolectar las necesidades del paciente con TBM y requerimientos de estos dispositivos para que cumplan su fin previsto.
- El programador de software es responsable de realizar un adecuado proceso del diseño
- El Director técnico y el Ingeniero de Procesos son responsables de realizar la verificación y validación del diseño.

4. DESARROLLO DEL PROCESO

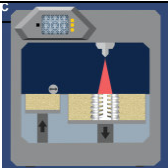
4.1. Necesidades del usuario y requerimientos

Las necesidades del usuario para el TBS fueron obtenidas de publicaciones de Zopf et al., donde se listó objetivos cualitativos para un dispositivo ideal para el tratamiento de la TBM. Las necesidades del usuario son subsecuentemente traducidas en distintos requerimientos de entrada del diseño.

Las necesidades del usuario y requerimientos recogidos de la bibliografía son:

Necesidades de los usuarios clínicos

- Debe mantener el soporte para una duración crítica de 24 meses y posteriormente se degradan
- Debe predecible y eficazmente ejercer una fuerza radial equilibrada en el plano axial para restaurar el tamaño de la luz nativo y resistir la compresión externa y a la vez permitir la expansión interna durante el crecimiento y el movimiento plano transversal durante el movimiento cervical
- Debe ser colocado externamente a las vías respiratorias para dejar inalterada la arquitectura mucociliar.
- Debe ser sencillo de colocar el dispositivo en el segmento de la vía aérea afectada (es decir, baja complejidad usuario).

	PROCEDIMIENTO	PRO-3DIMPR-001
	CONTROLES DEL DISEÑO	Edición N° 01
		Página 2 de 3

Requerimientos de desempeño

- Debe ser personalizado para el tamaño del defecto específico del paciente y la ubicación a 0,5 mm de precisión

Requerimientos funcionales

- Debe exhibir desplazamiento máximo de menos del 10% del diámetro inicial de la férula bajo 50N carga de compresión
- Debe exhibir desplazamiento mayor que 20% del diámetro inicial de la férula, pero menos del 50% del diámetro inicial de la férula bajo 50N tres carga de punto de flexión
- Debe presentar un desplazamiento mayor que 20% del diámetro inicial de la férula bajo carga ángulo de apertura 15N

Requisitos del material

- No debe causar una reacción tisular o remodelación (es decir, no erosiva), toxicidad sistémica o local.
- Deben presentar un perfil de degradación que asegura la integridad estructural durante un periodo crítico de 24 meses y que será completamente bioreabsorbible.

4.2. Proceso del diseño

El TBS incluye 10 parámetros físicos límites utilizados como entradas del diseño, cada uno medido de la anatomía del paciente: Diámetro interno, ángulo de apertura, ángulo espiral, grosor de pared, altura inferior, ancho de orificio de sutura, espacio entre poros, longitud del poro, longitud de férula y

Primeramente, obtenemos imagen de tomografía computarizada de la vía aérea del paciente usando parámetros de imágenes fijos y específicos. Generamos un modelo 3D de la vía aérea del paciente usando Mimics (Materialise Inc., Leuven, Belgica) y medimos la anatomía afectada usando funciones MEDCAD para generar las 10 entradas del diseño. Las entradas del diseño son ingresadas en un código de MATLAB personalizado que genera las salidas del diseño como un archivo STL.

Generación de entradas del diseño

- Imágenes de cortes finos de tomografía computarizada (TC) de las vías respiratorias del paciente se obtienen en la inspiración y la espiración
- Imágenes DICOM de TC se introducen en el software y se utiliza para generar el modelo 3D de la vía aérea del paciente utilizando la función de umbral.
- La función de la línea central se lleva a cabo en los modelos de las vías respiratorias y las mediciones realizadas para generar entradas de diseño de la férula.
- Entradas de diseño: diámetro X, Y de diámetro y espesor de pared, de altura abajo, de forma de onda abajo, de periodicidad abajo, espesor orificio de sutura, ángulo de cuña abierta, longitud, espirales para abrir ángulo de cuña

Proceso del diseño:

- Entradas del diseño se introducen en el software que genera una serie de cortes 2D .TIFF
- Entradas cortadas en el software para generar el modelo 3D (STL) del diseño de la férula

4.3. Verificación y Validación del Diseño

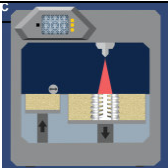
La verificación del diseño debe ser desarrollada virtualmente mediante encaje virtual del modelo generado sobre el modelo 3D de la vía respiratoria del paciente, para asegurar que las propiedades dimensionales permiten un encaje adecuado.

Verificación de salidas del diseño

- Modelo 3D de la férula encaja virtualmente sobre el modelo 3D de la vía aérea del paciente para asegurar el correcto encaje dentro del software.
- Análisis de Elementos Finitos (FEA) de producción del diseño en compresión, flexión de tres puntos, y el desplazamiento de ángulo abierto cumple con los criterios de las necesidades del usuario.

Para la validación de los requerimientos de desempeño clínico se estableció un modelo de animal porcino de TBM, como lo sugiere la bibliografía existente. Véase el Instructivo de Validación Clínica INT-3DIMP-003 para mayor detalle.

Los requerimientos funcionales son validados después de la fabricación mediante la prueba del dispositivo en la maquina Alliance MTS RT/30 bajo compresión, flexión de tres puntos y desplazamiento de esquinas abiertas para imitar las fuerzas ejercidas en el ambiente in vivo sobre la férula. Cada variación del diseño de la férula debe ser examinada para validar que el

	PROCEDIMIENTO	PRO-3DIMPR-001
	CONTROLES DEL DISEÑO	Edición N° 01
		Página 3 de 3

desempeño funcional encaja dentro de los criterios mencionados en las entradas del diseño, ya que las salidas del diseño varían con cada paciente. Véase el Instructivo de Validación Mecánica INT-3DIMP-004 para mayor detalle.

Para la validación de requisitos de desempeño mecánico del TBS se utiliza el Análisis de Elementos Finitos (FEA) el cual es un modelo matemático virtual que es creado para predecir el desempeño mecánico de un modelo virtual de un dispositivo. El modelo FEA que es diseñado simula un bronquio que crece con la edad del paciente. Véase el Instructivo de Validación Mecánica INT-3DIMP-004 para mayor detalle.

Para la validación de biocompatibilidad se realiza prueba de degradación en extremos límite de las entradas del diseño del dispositivo, incorporando el más largo y el más bajo potencial del dispositivo. Esto reduce las variaciones de diseño a ser examinados desde más de 64 millones a 115. La Prueba de degradación acelerada in vivo, donde los dispositivos implantables son sumergidos en una solución básica dentro de una incubadora, es utilizada para caracterizar el desempeño mecánico del TBS en 9 meses. Este periodo de tiempo imita el periodo de tiempo crítico que el dispositivo debe estar intacto para el tratamiento de la traqueobroncomalacia. Pruebas de degradación real in vivo y pruebas de esfuerzo de los límites del diseño del dispositivo en más de 36 meses es necesario y debe correr en paralelo con el ensayo clínico (de requerir). Véase el Instructivo de Validación de la Biocompatibilidad. Ver Instructivo INT-3DIMP-005 para mayor detalle

Validación Clínica

- Dispositivo Fabricado sobre la base de producción de diseño alivia los síntomas de la traqueobroncomalacia en el modelo animal preclínico.
- Dispositivo fabricado sobre la base de la producción del diseño no demuestra la restricción del crecimiento de las vías respiratorias en un modelo preclínico animal.

Validación mecánica

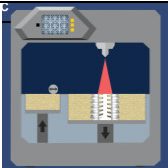
- Banco de pruebas mecánicas del dispositivo fabricado sobre la base de producción de diseño en compresión, flexión de tres puntos, y el desplazamiento de ángulo abierto cumple con los criterios de las necesidades del usuario

Validación de Biocompatibilidad

- La composición del material de fabricación del dispositivo cumple con la norma ISO 10993
- Dispositivo fabricado no produce ninguna reacción adversa del tejido en el modelo animal preclínico

4.4. Cambios en el diseño

Cualquier cambio dentro del proceso de diseño (parámetros de diseño, fuente de imagen, actualización de software, entre otros) requiere una revalidación.

	PROCEDIMIENTO		PRO-3DIMPR-003
	CONTROLES DE INGRESO DE MATERIA PRIMA		Edición N° 01
			Página 01 de 01

Realizado por:	OABS	Ingeniero de Procesos	Fecha de emisión:
Revisado por:	JJCR	Director técnico	09/03/2017
Aprobado por:	KJNG	Gerente General	Fecha de vigencia:
			09/04/2017

OBJETIVO:

Establecer el procedimiento para el control documentario del ingreso de materias primas.

1. REFERENCIAS:

- Estándar Internacional ISO 13485:2015 sobre Requisitos de Gestión de la Calidad aplicable a Requisitos Regulatorios de Dispositivos Médicos
- Manual de Buenas Prácticas de Manufactura aplicable a Dispositivos Médicos Implantables hechos a medida por Impresión 3D

2. DEFINICIONES Y SIGLAS:

- PCL: Policaprolactona (CAS: 24980-41-4) Homopolímero de 2-Oxopanonona, Polímero de 6-Caprolactona. (C₆H₁₀O₂)_n
- HA: Hidroxiapatita (CAS: 12167-74-7) Ca₅HO₁₃P₃
- Certificado de Análisis: Documento relativo a las especificaciones del producto o de las materias primas, donde se anotan los resultados de los análisis realizados a las materias primas y materiales empleados en la elaboración del producto.
- Hoja de Datos de Seguridad: Es un documento que indica las particularidades y propiedades de una determinada sustancia para su uso más adecuado. El principal objetivo de esta hoja es proteger la integridad física del operador durante la manipulación de la sustancia

3. RESPONSABILIDADES

- El Operador es el responsable de archivar los documentos e información requerida para los materiales
- El Ingeniero de Procesos es responsable de supervisar la correcta documentación.

4. DESARROLLO DEL PROCESO

4.1. Control documentario de la materia prima

Se debe guardar una copia electrónica y física de la siguiente documentación correspondiente al material:

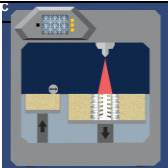
- Certificado de Análisis del material (por lote)
- Hoja de Datos de Seguridad del material (por lote)
- Certificado ISO 13485 del fabricante
- Datos básicos del proveedor (Razón social, dirección, datos de contacto)

4.2. Descripción de la materia prima y su utilización

Para fabricar el TBS se utiliza una mezcla de 95% Policaprolactona con 5% de Hidroxiapatita (HA). PCL es utilizado como el sustrato de fabricación debido a su perfil de biocompatibilidad y bioabsorción, mientras que la Hidroxiapatita es adicionado como un agente fluidificante para mejorar la distribución del polvo durante la impresión. El polvo virgen de PCL es criogénicamente molido para obtener un tamaño de partícula media de 40-60 um, promoviendo una construcción de alta resolución con mayores dimensiones físicas exactas y densidad uniforme.

4.3. Condiciones de Almacenamiento

Almacenar la Policaprolactona y la Hidroxiapatita según se indica en su respectiva Hoja de Datos de Seguridad.

	PROCEDIMIENTO		PRO-3DIMPR-002
	PROCESO DE IMPRESIÓN 3D DE LA TBS		Edición N° 01
			Página 1 de 2

Realizado por:	OABS	Ingeniero de Procesos	Fecha de emisión: 09/03/2017 Fecha de vigencia: 09/04/2017
Revisado por:	JJCR	Director técnico	
Aprobado por:	KJNG	Gerente General	

OBJETIVO:

Establecer el procedimiento para el proceso de producción de la férula traqueobronquial por impresión 3D

1. REFERENCIAS:

- Estándar Internacional ISO 13485:2015 sobre Requisitos de Gestión de la Calidad aplicable a Requisitos Regulatorios de Dispositivos Médicos
- Manual de Buenas Prácticas de Manufactura aplicable a Dispositivos Médicos Implantables hechos a medida por Impresión 3D

2. DEFINICIONES Y SIGLAS:

- Corrida: Ciclo de fabricación de una determinada cantidad de implantes dentro de la misma plataforma de construcción.
- Parámetros de impresión: Factores críticos que son producto de la validación del proceso de producción. El éxito en la impresión depende de su control
- Plataforma de construcción: Denominada también volumen de construcción o cámara de construcción, es el espacio físico del equipo donde se fabrica uno o más dispositivos médicos usando la impresión 3D. El volumen de construcción tiene varias localizaciones donde se puede fabricar el dispositivo, desde el centro hasta los bordes

3. RESPONSABILIDADES

- El Ingeniero de Procesos es responsable de desarrollar la impresión 3D de la TBS y controlar que los parámetros de impresión se mantengan durante toda la corrida.
- El Operador de es responsable de cargar la materia prima en la cama de polvo, mantener limpio la plataforma de impresión 3D luego de terminar la corrida y mantener actualizado todos los registros de las corridas de impresión 3D.
- El Director técnico es responsable de supervisar la correcta documentación del proceso de impresión 3D del TBS.

4. DESARROLLO DEL PROCESO

4.1. Materiales y Equipamiento

- Sistema de sinterización laser EOS P100
- Policaprolactona (PCL) CAPA 6501. Peso molecular de 50kDa
- Hidroxiapatita (HA) Plasma Biotál.

Se debe moler criogénicamente los polímeros reabsorbibles PCL y PCA con el equipo Jet Pulverizer. Rango de tamaño de partícula objetivo: $25\mu\text{m} < x < 125\mu\text{m}$. Mediana de 40-60 μm .

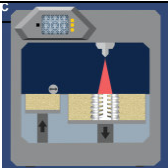
4.2. Parámetros del diseño

Se desarrolló un rango fijo de parámetros de construcción para el TBS para asegurar consistencia de la sinterización del laser del PCL basado en trabajos previos de nuestro grupo:

- Potencia de laser: 4 Watts
- Temperatura de cama: 50 – 56°C
- Velocidad de escaneo laser: 1000 – 1500 mm/seg.
- Espaciado de escaneo: 0.15 – 0.20 mm.
- Orientación optima fue longitudinal a lo largo del eje z y la posición en la plataforma de construcción fueron determinadas con pruebas mecánicas de coupons.

4.3. Impresión 3D del TBS

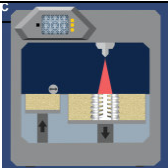
El operador debe verificar si las condiciones ambientales son las adecuadas para realizar el llenado del material y la impresión 3D, asimismo debe verificar la limpieza del equipo.

	PROCEDIMIENTO		PRO-3DIMPR-002
	PROCESO DE IMPRESIÓN 3D DE LA TBS		Edición N° 01
			Página 2 de 2

El operador debe llenar la plataforma de construcción del equipo de impresión 3D con el material de impresión (polvo).

El Ingeniero de Procesos debe configurar en el software del equipo de impresión con los parámetros de impresión arriba mencionados y luego proceder a comenzar la corrida la impresión 3D.

La duración de la impresión puede tomar de 30-35 minutos, luego que el equipo comunica el final de la impresión el Ingeniero de Procesos procede a remover cuidadosamente de manera manual el o los dispositivos impresos de la plataforma de construcción para proseguir con su limpieza.

	PROCEDIMIENTO		PRO-3DIMPR-004
	PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA Y ESTERILIZACIÓN DE LA TBS IMPRESA		Edición N° 01
			Página 1 de 1

Realizado por:	OABS	Ingeniero de Procesos	Fecha de emisión:
Revisado por:	JJCR	Director técnico	09/03/2017
Aprobado por:	KJNG	Gerente General	Fecha de vigencia:
			09/04/2017

OBJETIVO:

Establecer el procedimiento para la limpieza y esterilización del TBS.

1. REFERENCIAS:

- Estándar Internacional ISO 13485:2015 sobre Requisitos de Gestión de la Calidad aplicable a Requisitos Regulatorios de Dispositivos Médicos
- Manual de Buenas Prácticas de Manufactura aplicable a Dispositivos Médicos Implantables hechos a medida por Impresión 3D

2. DEFINICIONES Y SIGLAS:

- *Air-blasting*: Proceso que utiliza una corriente de aire sobre la superficie de la férula traqueobronquial para retirar las partículas residuales de gran tamaño.

3. RESPONSABILIDADES

- El Operador de es responsable de desarrollar la limpieza y esterilización del TBS después de su impresión y de documentar los registros de tales procesos
- El Ingeniero de Procesos debe supervisar el desarrollar la limpieza y esterilización del TBS.

4. DESARROLLO DEL PROCESO

4.1. Limpieza

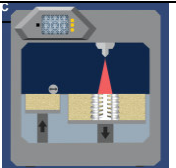
En nuestro proceso de sinterización con laser, el TBS es limpiado mediante air-blasting en un ambiente contenido para remover exceso grueso de polvo, seguido por sonicación en etanol para remover lubricantes residuales. Todos los dispositivos deben ser mecánicamente examinados después de la limpieza para asegurar que el proceso de limpieza no alterará significativamente el desempeño funcional del dispositivo. No se emplea técnicas de acabado por lo tanto no se tiene que validar procesos de pos procesamiento del dispositivo. Véase el Instructivo de Limpieza INT-3DIMP-008 para mayor detalle del proceso.

4.2. Esterilización

El punto de fusión del PCL es 60°C el cual reposa por debajo de la temperatura estándar para la mayor cantidad de procesos de esterilización convencionales, incluyendo esterilización a vapor y esterilización por gas oxido de etileno (EtO). Utilizamos un protocolo de esterilización por gas EtO modificado para esterilización del TBS con una menor temperatura del gas (49°C), con una duración de 75 minutos. Véase el Instructivo de Esterilización INT-3DIMP-009 para mayor detalle del proceso.

4.3. Procesos de post procesamiento

No aplican

	PROCEDIMIENTO	PRO-3DIMPR-005
	ACTIVIDADES DE ACEPTACIÓN	Edición N° 01
		Página 1 de 1

Realizado por:	OABS	Ingeniero de Procesos	Fecha de emisión: 09/03/2017 Fecha de vigencia: 09/04/2017
Revisado por:	JJCR	Director técnico	
Aprobado por:	KJNG	Gerente General	

OBJETIVO:

Establecer el procedimiento para las actividades de aceptación del TBS luego de pasar por la impresión, limpieza y esterilización.

1. REFERENCIAS:

- Estándar Internacional ISO 13485:2015 sobre Requisitos de Gestión de la Calidad aplicable a Requisitos Regulatorios de Dispositivos Médicos
- Manual de Buenas Prácticas de Manufactura aplicable a Dispositivos Médicos Implantables hechos a medida por Impresión 3D

2. DEFINICIONES Y SIGLAS:

- Prueba Mecánica: Propiedad de un material relacionada con la reacción elástica y rígida del mismo al aplicársele una fuerza

3. RESPONSABILIDADES

- El Ingeniero de Procesos y el Director Técnico son responsables de realizar las Actividades de Aceptación de las férulas.

4. DESARROLLO DEL PROCESO

4.1. Pruebas a desarrollarse

Se deben desarrollar las siguientes pruebas mecánicas y de geometría a cada dispositivo final:

- Pruebas de fatiga: apertura, compresión, doblez, rigidez geométrica.
- Dimensiones: ancho, largo, curvatura

Adicionalmente se debe realizar la Inspección organoléptica para revisión del aspecto.

4.2. Pruebas de fatiga

Las propiedades de tensión dependen significativamente de la geometría; para poder desarrollar la prueba de fatiga se requiere utilizar el método ASTM F1717-09 en un equipo de ensayo de tensión en un ambiente seco. Criterio de aceptación: Desviación menor a 1% en base al diseño base.

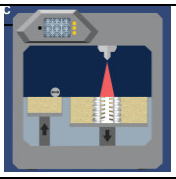
4.3. Prueba de dimensiones

Para la evaluación de microestructura se requiere comparar el diseño versus la geometría fabricada mediante un equipo de micro-CT. Criterio de aceptación: Desviación menor a 1% en base al diseño base.

Para evaluar las dimensiones de la férula se utiliza un vernier en condiciones ambientes. Criterio de aceptación: Desviación menor a 1% para ancho, largo y curvatura en base al diseño base.

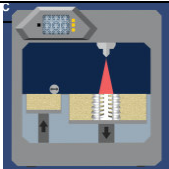
4.4. Inspección Organoléptica

Mediante la evaluación organoléptica se descartan defectos en el aspecto aprobado para la férula como la coloración u olor. Criterio de aceptación: No debe existir coloración diferente al color piel ni debe existir presencia de olor a quemado.

	FORMATO		FOR-3DIMPR-001
	REGISTRO HISTORICO DEL DISEÑO		Edición N° 01
			Página 01 de 01
Versión de diseño: 01			

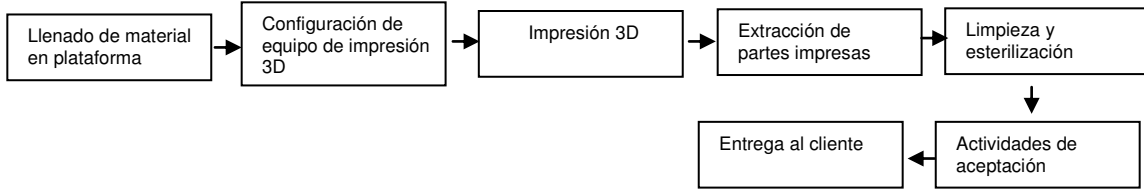
- A. Dispositivo médico implantable: Férula traqueobronquial
 B. Código de Diseño: D250OABS
 C. Uso previsto: Permitir el remodelamiento y desarrollo de las vías aéreas afectadas por la traqueobroncomalacia mediante su apertura mecánica

1. Entradas del diseño			
Requerimiento	Especificación	Resultado	Cumple/No Cumple
Requerimientos Mecánicos			
La férula debe suministrar soporte mecánico de compresión radial para mantener la vía aérea abierta	0.12 MPa arterial 0.01 MPa Exhalación	0.118 MPa arterial 0.009 MPa Exhalación	Cumple
La férula debe suministrar soporte mecánico radial por un periodo de 24-30 meses para permitir remodelamiento y desarrollo traqueal	24-30 meses	28 meses	Cumple
La férula debe permitir un desplazamiento de flexión que no interfiera con movimiento cervical	No interferir movimiento cervical	No interfiere con movimiento cervical	Cumple
La férula debe permitir un crecimiento y expansión del complejo traqueobronquial durante el periodo de 24-30 meses	Permitir 15N de fuerza de crecimiento promedio	Permite 15N de fuerza de crecimiento promedio	Cumple
Requerimientos Biológicos			
La férula no debe causar reacción adversa al tejido	Biocompatible	Biocompatible	Cumple
La férula no debe interferir con la arquitectura mucociliar con el lumen traqueobronquial, por lo tanto, debe ser ubicado externamente	Ubicado externamente a la vía aérea	Ubicado externamente a la vía aérea	Cumple
Requerimientos de Usuario			
Procedimiento quirúrgico secundario debe ser evitado para remover la férula; por lo tanto, la férula debe ser bioreabsorbible	Absorbible en 3 años	Absorbible en 3 años y 1 mes	Cumple
La colocación quirúrgica de la férula y la fijación de la férula en el traqueobronquio deben ser sencillas	Agujeros de sutura en la férula para sujetarse a vía aérea	Se colocó agujeros de sutura para la sujeción	Cumple
Específico al paciente para tener en cuenta los diferentes diámetros o longitudes de la vía aérea afectada	Paciente específico	Paciente específico	Cumple
2. Proceso del diseño			
Etapas	Requerimiento	Validado (SI/NO)	Finalizado/En proceso
Obtención de Imagen médica	Imagen tomográfica	SI	Finalizado
Generación de modelo 3D de vía aérea del paciente	Software Mimics	SI	Finalizado
Medición de la anatomía afectada y extracción de 10 entradas del diseño	Software MEDCAD	SI	Finalizado
Generación de salidas del diseño	Software MATLAB	SI	Finalizado
3. Validación y Verificación del diseño			
	Método	Método validado (SI/NO)	Cumple/No Cumple
Validación Clínica	Ver Instructivo INT-3DIMP-003	SI	Cumple
Validación Mecánica	Ver Instructivo INT-3DIMP-004	SI	Cumple
Validación de Biocompatibilidad	Ver Instructivo INT-3DIMP-005	SI	Cumple
4. Transferencia a producción			
	Aprobado por	Fecha de aprobación	Firma
Luego de la validación del diseño, se procede a transferir el diseño a producción	KJNG	24/03/2017	

	FORMATO		FOR-3DIMPR-002
	REGISTRO HISTORICO DEL DISPOSITIVO		Edición N° 01
			Página 1 de 1
Fecha de aprobación: 2017-01-15			

A. Dispositivo médico implantable: Férula traqueobronquial

B. Número de identificación: OABS250

1. Equipo y Materiales			
	Identificación Interna	Calibración/ mantenimiento al día (si aplica)	Fecha de vencimiento (si aplica)
Sistema de sinterización laser EOS P100	E01	SI/SI	N.A.
Policaprolactona (PCL)	MP01	N.A./N.A.	20/06/2022
Hidroxiapatita (HA)	MP02	N.A./N.A.	15/10/2022
Equipo de air-blasting	E02	N.A./SI	N.A.
Equipo sonicador	E03	N.A./SI	N.A.
Sistema de esterilización EtO	E04	N.A./SI	N.A.
2. Parámetros de fabricación			
Parámetro	Rango aceptable	Valor real	Cumple / No Cumple
Poder de láser	1 - 5.4 Watts	4 watts	Cumple
Temperatura de cama	38 – 56 °C	54 °C	Cumple
Velocidad de escaneo láser	900 – 1800 mm/s	1500mm/s	Cumple
Espaciado entre capas	0.07 - 0.2mm	0.17 mm	Cumple
3. Flujograma de fabricación			
 <pre> graph LR A[Llenado de material en plataforma] --> B[Configuración de equipo de impresión 3D] B --> C[Impresión 3D] C --> D[Extracción de partes impresas] D --> E[Limpieza y esterilización] E --> F[Actividades de aceptación] F --> G[Entrega al cliente] </pre>			
Etapa	Consideración		Culminado
Llenado de material en plataforma	Llenar ¾ de la plataforma de construcción, distribución uniforme del material No se utiliza material de soporte		SI
Configuración de equipo de impresión 3D	Ubicación y orientación de partes impresas dentro de la plataforma Ingreso de parámetros de impresión		SI
Impresión 3D	Temperatura, humedad y parámetros de impresión constante		SI
Extracción de partes impresas	Extraer cuidadosamente de manera manual		SI
4. Limpieza y esterilización			
	Método	Condiciones y duración	Culminado
Remoción de contaminantes grandes	Air-blasting	Gas de dióxido de carbono a temperatura ambiental, duración de 30 minutos	SI
Remoción de contaminantes pequeños	Disolución	Embebido en solución de etanol, duración de 60 minutos	SI
Esterilización	Esterilización por gas EtO	Temperatura del gas del 49°C, duración: 75 minutos	SI
5. Actividades de aceptación			
	Método	Especificación	Cumple
Aspecto	Inspección organoléptica	Color piel, ausencia de olor a quemado	SI
Prueba de apertura	ASTM F1717-09	Desviación < 1% del diseño base	SI
Prueba de compresión	ASTM F1717-09	Desviación < 1% del diseño base	SI
Prueba de doblez	ASTM F1717-09	Desviación < 1% del diseño base	SI
Prueba de rigidez	ASTM F1717-09	Desviación < 1% del diseño base	SI
Ancho	Medición con vernier	Desviación < 1% del diseño base	SI
Largo	Medición con vernier	Desviación < 1% del diseño base	SI
Curvatura	Medición con vernier	Desviación < 1% del diseño base	SI
Conclusión	La férula traqueobronquial con código de identificación OABS250 cumplió con todas las etapas de fabricación y cumple con los criterios de aceptación para su entrega.		